



NP4: MX1903979543 Material para uso exclusivo del profesional de la salud



Retinopatía del prematuro

Coordinador: Luis Porfirio Orozco Gómez



Retinopatía del prematuro

Coordinador:
Luis Porfirio Orozco Gómez



SPROP

SOCIEDAD PANAMERICANA DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO



PERMANYER
www.permanyer.com

Retinopatía del prematuro

Coordinador:
Luis Porfirio Orozco Gómez



PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2019 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2019 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-17670-22-1

Ref.: 4862BX181

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

PEDRO JULIO ACEVEDO-GONZÁLEZ

Oftalmólogo Pediátrico y Estrabólogo
Fundación Madre Canguro Integral
Bogotá
Clínica Oftalmoláser
Neiva, Colombia

ALEJANDRA G. DE ALBA CAMPOMANES

Oftalmólogo
Universidad de California
San Francisco, CA, EE.UU.

ALFONSO ALMEIDA MONTERO

Servicio de Neonatología de Maternidad
Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora
Quito, Ecuador

ODALIS ARÁMBULO

Cirujano Oftalmólogo Retinólogo
Universidad del Zulia
Maracaibo, Venezuela

ALEJANDRO ARIAS GÓMEZ

Cirujano Oftalmólogo
Instituto Mexicano de Oftalmología, IAP
Ciudad de México, México

JOSÉ GREGORIO ASILIS MERA

Director Médico
Centro Oftalmológico Asilis
Santiago, República Dominicana

JOÃO BORGES FORTES FILHO

Department of Ophthalmology
Medical School
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Puerto Alegre, Brasil

ANTONIO CALDERÓN MOORE

Pediatra Neonatólogo
Departamento de Neonatología
Hospital Infantil Federico Gómez
Ciudad de México, México

CECILIA CASTILLO ORTIZ

Oftalmólogo Retinólogo
Clínica Videre
Mérida, Yuc., México

MANUEL CÁZAREZ ORTIZ

Curso de Neonatología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Ciudad de México, México

LINDA ALEJANDRA CERNICHIARO-ESPINOSA

Cirujano Oftalmólogo
Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP
Ciudad de México, México

JUAN ALBERTO DÁVILA BÁRCENAS

Servicio de Oftalmología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Ciudad de México, México

PAOLA DORTA SALFATE

Cirujano Oftalmólogo
Fundación KYDOFT
Santiago, Chile

GABRIEL DIB

Oftalmólogo
Servicio de Retina y Vítreo
Hospital Universitario
Maracaibo, Venezuela

NORMA ERPEN

Grupo ROP
Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Área de Neonatología
Hospital de Pediatría Juan Pedro Garrahan
Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Buenos Aires, Argentina

ÁNGELA MARÍA FERNÁNDEZ DELGADO

Oftalmología Pediátrica y Estrabismo
Hospital Militar Central
Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, Colombia

MARTÍN FLORES AGUILAR

Cirujano Oftalmólogo
Unidad de Retina
Centro Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer
Santiago de Querétaro, Qro., México

MARCO ANTONIO DE LA FUENTE TORRES

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán
Mérida, Yuc., México

RENATA DEL CARMEN GARCÍA FRANCO

Oftalmólogo Retinólogo
Instituto Mexicano de Oftalmología, IAP
Ciudad de México, México

EDITH GONZÁLEZ MORA

Pediatra Neonatóloga
Servicio de Neonatología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Ciudad de México, México

LUZ J. GORDILLO ROBLES

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Instituto Damos Visión
Asesora Técnica para el Ministerio de Salud
para el programa ROP – Perú
Lima, Perú

DAISY MARÍA GUARDADO COREAS

Oftalmóloga Cirujana
Universidad de El Salvador
Hospital de niños Benjamín Bloom
Clínica Oftalmológica Dra. Daisy María Guardado
San Salvador, El Salvador

LEONOR HERNÁNDEZ SALAZAR

Departamento de Retina
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Ciudad de México, México

JUAN CARLOS JUÁREZ ECHENIQUE

Oftalmólogo Pediátrico
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

ANDRÉS KYCHENTHAL BAB

Cirujano Oftalmólogo Retinólogo
Fundación KYDOFT
Santiago, Chile

JUAN LORENZO HUBIERA

Cirujano Oftalmólogo
Centro Láser
Santo Domingo, República Dominicana

MAYRA LUISA MIER ARMAS

Especialista de II grado en Oftalmología
Servicio de Vitreo-Retina
ICO Ramón Pando Ferrer
La Habana, Cuba

MARÍA ANA MARTÍNEZ-CASTELLANOS

Cirujano Oftalmólogo
Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP
Ciudad de México, México

NATALIA MATTI

Oftalmóloga
Visión Kids And Teens
Tijuana, Baja California, México

SILVIA MOGUEL ANCHEITA

Cirujano Oftalmólogo Estrabólogo
Mira Centro Oftalmológico
Ciudad de México, México

GUILLERMO MONTEOLIVA

Cirujano Oftalmólogo
Red ROP Zona Sur
Sección de Teleoftalmología
Hospital Italiano de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

GABRIEL ANTONIO OCHOA MÁYNEZ

Servicio Retina y Vitreo
Hospital Central Militar
Ciudad de México, México

LUIS PORFIRIO OROZCO GÓMEZ

Cirujano Oftalmólogo Retinólogo
Servicio de Oftalmología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Ciudad de México, México

GRAHAM QUINN

Ophthalmologist
Children's Hospital of Philadelphia
One Children's Center
Philadelphia, PA, EE.UU.

ANA QUIROGA

Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia
Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Carrera de Especialización en Enfermería Neonatal
Universidad Austral
Buenos Aires, Argentina

PAULINA RAMÍREZ NERIA

Cirujano Oftalmólogo
Instituto Mexicano de Oftalmología, IAP
Ciudad de México, México

ALICIA ELIZABETH ROBLEDO GALVÁN

Pediatra Neonatóloga
Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Ciudad de México, México

ALEXIA CARLA ROMANELLI ZUAZO

Cirujano Oftalmólogo
Retinopatía del Prematuro
Hospital Arco Iris
La Paz, Bolivia

VIOLETA ROBREDO TORRES

Cirujano Oftalmólogo Retinólogo
Instituto Oftalmológico Fundación Conde de Valenciana
Mérida, Yuc., México

GABRIELA SAIDMAN

Cirujano Oftalmólogo
Red ROP Zona Sur
Grupo ROP Argentina
Buenos Aires, Argentina

JUAN CARLOS SILVA

Médico con Maestría en Salud Pública
Organización Panamericana de la Salud
Bogotá, Colombia

ALEJANDRO VÁZQUEZ DE KARTZOW

Cirujano Oftalmólogo
Centro Médico Centromed/Hospital Clínico Viña del Mar
Viña del Mar, Chile

ROSANA VIDAL PINEDA

Cirujano Oftalmólogo Estrabólogo
Médica Boulevard «Visión Binocular»
Querétaro, Qro., México

MÓNICA VILLA GUILLÉN

Pediatra Neonatóloga
Directora Médica
Hospital Infantil Federico Gómez
Ciudad de México, México

DANIEL WEAVER

Oftalmólogo
Billings Clinic
Billings, Montana, EE.UU.

LUZ CONSUELO ZEPEDA ROMERO

Hospital Civil de Guadalajara
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jal., México

CLAUDIA ZULUAGA-BOTERO

Oftalmología Pediátrica Neonatal
Universidad del Valle
Cali, Colombia
Subespecialista en ultrasonido ocular
APEC
Ciudad de México, México

Abreviaturas

AAP	Academia Americana de Pediatría	FAG	angiografía con fluoresceína
AGPI	ácido graso poliinsaturado	GA	edad gestacional
AINE	antiinflamatorios no esteroideos	HIF-1	factor 1 inducido por hipoxia
anti-VEGF	antifactor de crecimiento vascular endotelial	HIV/PV	hemorragia intraventricular/ periventricular
AP	antero posterior	i-ROP	<i>Imaging and Informatics in ROP</i>
AP-ROP	retinopatía del prematuro agresiva posterior	ICROP	Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro
ARIA	análisis automático de imágenes retinianas	IGF-1	factor de crecimiento parecido a insulina 1
BOOST II	<i>Benefits of of Oxygen Saturation Targeting II</i>	IL	interleucina
BW	peso al nacer	ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
COFEPRIS	Comisión General para la Protección contra Riesgos Sanitarios	INSURE	terapia surfactante con técnica mínimamente invasiva
CONAPO	Secretaría General del Consejo Nacional de Población	ISSSTE	Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores del Estado
COT	<i>Canadian Oxygenation Trial</i>	IVB	inyección intravítrea de bevacizumab
CPAP	presión positiva continua de la vía aérea	IVR	inyección intravítrea de antiangiogénico
DBP	displasia broncopulmonar	LPC	fotocoagulación con láser
DD	diámetro de disco	MIP-1α	proteínas inflamatorias de macrófagos 1 α
DHA	ácido docosahexaenoico	MIP-1β	proteínas inflamatorias de macrófagos 1 β
DM	diferencia media	NeOProM	Metaanálisis Prospectivo de Oxigenación Neonatal
DR	desprendimiento de retina	NEST	<i>The Newborn Eye Screen Testing study</i>
DVP	desprendimiento del vítreo posterior	OCT	tomografía de coherencia óptica
ECN	enterocolitis necrotizante	OIR	retinopatía inducida por oxígeno
ELISA	anticuerpos de inmunoensayo enzimático	OMS	Organización Mundial de la Salud
EPO	eritropoyetina	ONGS	Organizaciones No Gubernamentales de la Salud
EPR	epitelio pigmentario de la retina		
ETROP	<i>The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study</i>		

OPS	Organización Panamericana de la Salud	SpO₂	saturación de oxígeno
PCA	persistencia de conducto arterioso	SSA	Secretaría de Salud
PCI	parálisis cerebral infantil	SUPPORT	<i>Surfactant Positive Pressure an Pulse Oximetry Randomized Trial</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>	TA	tensión arterial
PMC	Programa Madre Canguro	TMI	tasa de mortalidad infantil
PT	tasas de prematuros	TNF-α	factor de necrosis tumoral α
RCEU	retardo de crecimiento extrauterino	TNO	<i>The Netherlands Organisation</i>
RCIU	retardo de crecimiento intrauterino	TORCHS	rubeola, citomegalovirus, herpes, sífilis
rhEpo	eritropoyetina recombinante humana	UCI	unidad de cuidados intensivos
RMN	angiorresonancia magnética nuclear	UCIN	unidad de cuidados intensivos neonatales
RN	recién nacido	VEGF	factor de crecimiento vascular endotelial
RNP	recién nacido prematuro	VEGFR2	receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial
RNPT	recién nacido pretérmino	VPHP	vítreo primario hiperplásico persistente
ROP	retinopatía del prematuro	VPN	valor predictivo negativo
ROPER	vitreo-retinopatía exudativa familiar en el paciente prematuro	VPP	valor predictivo positivo
SDG	semana de gestación	VREF	vitreo-retinopatía exudativa familiar
SP-ROP	Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro		

Índice

Prólogo	XI
<i>Capítulo 1</i>	
Visión panamericana de la retinopatía del prematuro.....	1
Juan Carlos Silva y Alejandro Vázquez de Kartzow	
<i>Capítulo 2</i>	
¿Cómo crear un programa de retinopatía del prematuro exitoso?	5
Mayra Luisa Mier Armas y Luz J. Gordillo Robles	
<i>Capítulo 3</i>	
Prevalencia y tamizaje de la retinopatía del prematuro en América Latina	11
João Borges Fortes Filho y Luz Consuelo Zepeda Romero	
<i>Capítulo 4</i>	
Fisiopatología de la retinopatía del prematuro.....	19
Marco Antonio de la Fuente Torres, Cecilia Castillo Ortiz y Alejandra Gabriela de Alba Campomanes	
<i>Capítulo 5</i>	
Cuidado perinatal del recién nacido prematuro.....	25
Mónica Villa Guillén, Edith González Mora y Antonio Calderón Moore	
<i>Capítulo 6</i>	
Cuidados neonatales antes, durante y después del tratamiento de la retinopatía del prematuro	35
Manuel Cázarez Ortiz y Alicia Elizabeth Robledo Galván	
<i>Capítulo 7</i>	
Clasificación de la retinopatía del prematuro.....	41
Juan Lorenzo Ubiera, Graham Quinn y Daniel Weaver	
<i>Capítulo 8</i>	
Telemedicina en la retinopatía del prematuro.....	49
Gabriela Saidman y Guillermo Monteoliva	
<i>Capítulo 9</i>	
Unidades móviles portátiles para tamizaje.....	65
José Gregorio Asilis Mera y Natalia Matti	
<i>Capítulo 10</i>	
Programas de validación de imágenes.....	71
Paulina Ramírez Neria, Renata del Carmen García Franco y Alejandro Arias Gómez	
<i>Capítulo 11</i>	
Diagnósticos diferenciales en la retinopatía del prematuro.....	79
Claudia Zuluaga-Botero, Pedro Julio Acevedo-González y Juan Carlos Juárez Echenique	

Capítulo 12

Utilidad de la angiografía con fluoresceína en la retinopatía del prematuro..... 87

Linda Alejandra Cernichiaro-Espinosa y María Ana Martínez-Castellanos

Capítulo 13

Hallazgos por tomografía de coherencia óptica 97

Juan Alberto Dávila Barcenás

Capítulo 14

Modalidades de aplicación de láser en la retinopatía del prematuro 101

Alfonso Almeida Montero, Martín Flores Aguilar y Alexia Carla Romanelli Zuazo

Capítulo 15

Antiangiogénicos en la retinopatía del prematuro..... 109

Odalís Arámbulo, Gabriel Dib y Gabriel Antonio Ochoa Máñez

Capítulo 16

Tratamiento combinado con láser y ranibizumab en pacientes con retinopatía del prematuro 115

Luis Porfirio Orozco Gómez y Leonor Hernández Salazar

Capítulo 17

Tratamiento quirúrgico en estadio IV 121

Violeta Robredo Torres

Capítulo 18

Desprendimiento de retina en la retinopatía del prematuro. Manejo práctico..... 127

Andrés Kychental Bab y Paola Dorta Salfate

Capítulo 19

Rehabilitación y neurodesarrollo..... 131

Silvia Moguel Ancheita, Ángela María Fernández Delgado,
Rosana Vidal Pineda y Daisy María Guardado Coreas

Capítulo 20

Prevención de la retinopatía del prematuro: rol del cuidado de enfermería 141

Ana Quiroga y Norma Erpen

Prólogo

La detección oportuna y el adecuado tratamiento del recién nacido prematuro requiere de políticas de salud que resultan ineludibles de ser implementadas en todos los países, ya que esto se traduce en el cuidado de un embarazo desde su concepción hasta la llegada de una nueva vida, así como en la atención profesional que debe ser ofrecida para favorecer un desarrollo óptimo que logre las mejores condiciones posibles para el futuro de la persona. Esto representa un índice de eficiencia y compromiso de los diferentes gobiernos en sus sistemas de salud y de los profesionales dedicados a la salud para con su comunidad.

Puesto que la ventana terapéutica para evitar la ceguera secundaria a la retinopatía del prematuro es muy corta, resulta prioritario establecer una reglamentación política que prevalezca en cada unidad en la que se atiendan nacimientos prematuros, que indique adecuada y claramente los tiempos de atención obligados, y que demuestre la eficacia de los mismos, todo ello evidenciado por la reducción en las cifras de niños con daño visual.

El camino que se ha recorrido para mejorar la detección y el tratamiento de la retinopatía del prematuro ha sido largo y difícil; sin embargo, se han logrado grandes avances gracias a la iniciativa y liderazgo de A. Vázquez de Kartzow, quien, con la ayuda de grandes profesionales preocupados por esta enfermedad y representando a los diferentes pueblos de América, culminó en el año 2013 la creación de la Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro, de la que actualmente tengo el honor de ser el presidente.

Hoy hemos acertado en avanzar un paso más para alcanzar otro de los sueños de esta sociedad con la presentación de este libro, en el que se vierten todos los conocimientos más actualizados y se aportan nuevas ideas, con el fin de homogeneizar los conceptos y las estrategias para que lleguen a todos los rincones y a todos los niños, y de este modo evitar a toda costa la ceguera a la que los niños prematuros están condenados cuando no se logra una intervención oportuna o eficaz.

Por supuesto, la ayuda de la industria farmacéutica al lado de los profesionistas hace la realidad más plausible, por lo que agradezco a la empresa Novartis por la logística adecuada para la edición y distribución del valioso material que han aportado todos y cada uno de los autores.

La dedicación y la experiencia desarrollada en cada capítulo evidencian el profesionalismo y la preocupación por esta severa y premiante enfermedad. Se ha logrado reunir a una importante representatividad de la capacidad científica de nuestro continente, que se funde por los lazos que cada uno de los miembros de esta sociedad aporta comprometidamente para hacer un frente más robusto, demostrando una vez más que la unión hace la fuerza.

Atentamente,

Luis Porfirio Orozco Gómez
*Presidente de la Sociedad Panamericana
de Retinopatía del Prematuro*

Visión panamericana de la retinopatía del prematuro

JUAN CARLOS SILVA Y ALEJANDRO VÁZQUEZ DE KARTZOW

Las buenas prácticas que en el pasado obtuvieron éxito en el desarrollo de los programas de retinopatía del prematuro en la América Latina constituyen la base para construir el futuro.

IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA, MAGNITUD Y FACTORES DETERMINANTES

A nivel mundial, se calcula que aproximadamente 1,300 millones de personas viven con alguna forma de deficiencia de la visión, y de ellas 36 millones son ciegos. Aproximadamente el 80% de los casos de visión deficiente a nivel mundial se consideran evitables. El crecimiento y envejecimiento de la población aumentarán el riesgo de que más personas se vean afectadas por una deficiencia visual.

El problema de salud visual en América Latina y el Caribe se estima en un 2-4% de la población, que según el Banco Mundial asciende a 590 millones de personas y al menos dos tercios de las causas son evitables, ya sea por prevención o tratamiento. A nivel global, cada cinco segundos una persona se queda ciega y cada minuto un niño se vuelve ciego.

Las causas de la ceguera infantil varían de una región a otra, pero la mitad de los 50,000 niños ciegos por causa de la retinopatía del prematuro (ROP) a nivel mundial viven en América Latina. La ceguera por ROP disminuye al evitar el parto prematuro y mejorando los estándares en la atención neonatal. En la actualidad, la ROP se considera un parámetro de calidad de atención perinatal y neonatal (Fig. 1).

La ROP es una enfermedad dinámica neurovasoproliferativa de la retina inmadura posnatal, incompletamente vascularizada, que afecta a los bebés prematuros. La enfermedad se caracteriza por proliferación de tejido fibrovascular anormal en el borde de la retina vascular y avascular. Su fisiopatología es compleja y su etiología multifactorial. Afecta únicamente a los recién nacidos prematuros, y en especial a aquellos con $\leq 1,500$ g de peso al nacer y/o ≤ 32 semanas de edad gestacional; sin embargo, puede presentarse en recién nacidos prematuros mayores, denominados casos inusuales expuestos a factores de riesgo para desarrollar ROP.

En la década de 1990 se identificó la ROP como la principal causa de ceguera en niños en América Latina, y los estudios se llevaron a cabo con el diagnóstico de la causa de la ceguera en las escuelas de niños ciegos. A partir de ese momento se iniciaron los esfuerzos en la región y en los países para prevenir, detectar y tratar la ROP. El segundo paso fue identificar la magnitud del problema a través de diferentes estudios epidemiológicos que mostraban su incidencia, la cual variaba sustancialmente no solamente entre países, sino entre las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) incluso dentro una misma ciudad, lo que demostraba que la incidencia se relacionaba directamente con la aplicación de estándares neonatales y especialmente del cuidado respiratorio en cada una de las UCIN. Desde el año 2005, y con el propósito de conocer el estado de la cuestión y la situación de la ROP en Latinoamérica, se han realizado tres talleres regionales de ROP. Se desea realizar la cuarta cumbre durante este año 2019.

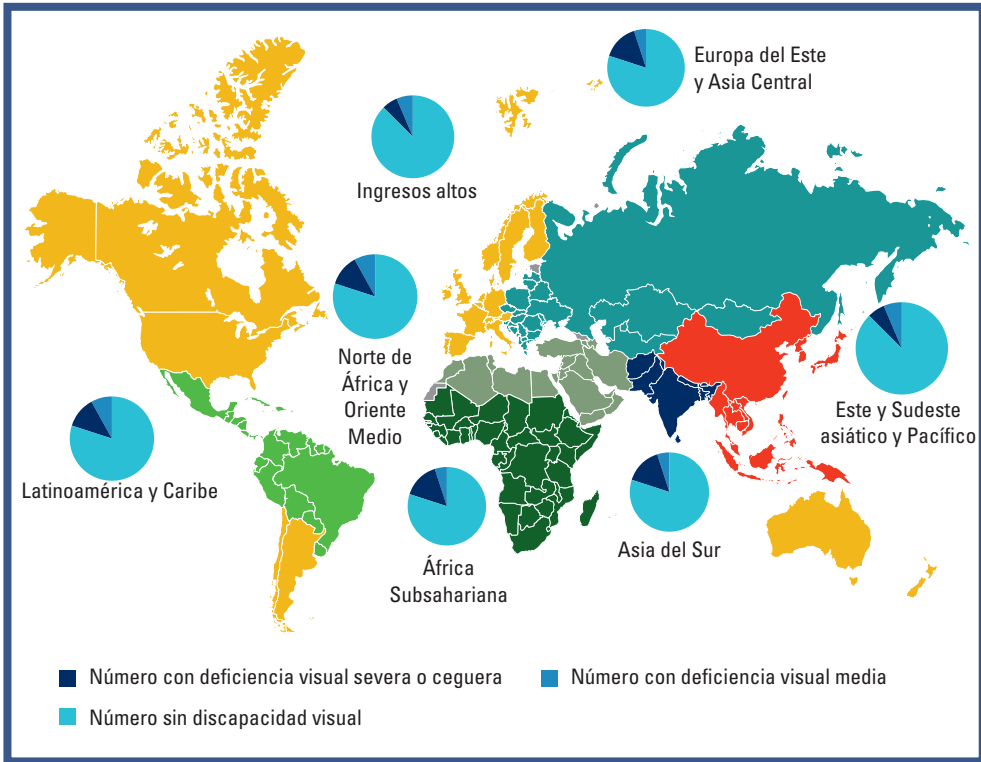


Figura 1. Discapacidad visual asociada a los prematuros y estimaciones de retinopatía del prematuro a nivel regional y global para 2010. (adaptado de: Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Discapacidad visual asociada a los prematuros y estimaciones de retinopatía del prematuro a nivel regional y global para 2010. *Pediatr Res.* 2013;74(1):35-49).

Desde el año 2006, en las estrategias de prevención en América Latina se utilizan abordajes multidisciplinarios de salud, compuestos por: prevención del parto prematuro (obstetras y matronas), mejoras en la atención neonatal (neonatólogos y enfermeros), detección y tratamiento (oftalmólogos y anestesiólogos), rehabilitación de la visión (terapeutas de baja visión y ocupacionales) y trabajadores sociales de la UCIN, para el seguimiento adecuado y asegurar los controles de los prematuros. Los neonatólogos, matronas y enfermeros tienen hoy día un papel clave en la prevención de la ceguera causada por ROP.

RESPUESTA REGIONAL Y PANAMERICANA

A nivel regional se conformó una alianza entre la Organización Panamericana de la Salud, la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera y otros organismos internacionales no gubernamentales para apoyar a los grupos de profesionales nacionales como parte del programa Visión 2020. El apoyo se materializó con capacitación de los oftalmólogos, neonatólogos y enfermeros, programas de intercambio de información a través de reuniones regionales con líderes de diferentes países, abogacía con los gobiernos nacionales para el desarrollo de políticas nacionales y, en algunos casos, ayuda financiera para el desarrollo de los servicios. Desde el ámbito gubernamental, los ministros de Salud aprobaron planes y resoluciones de Organización Panamericana de la Salud (OPS) para los periodos 2009-2013 y 2014-2019, y pidieron a los estados miembros acciones concretas en el desarrollo de programas para prevenir la ceguera por ROP. Durante el año 2017, el programa regional desarrolló las guías clínicas regionales para ser discutidas y adoptadas en los diferentes países, las cuales sirven no solamente para la implementación

de programas, sino también para trabajos de sensibilización y movilización de recursos. Desde el punto de vista profesional, en agosto de 2013 se creó la Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro (SP-ROP), un grupo colaborativo oftalmoneonatal y de enfermería cuyo principal objetivo es contribuir a mejorar la calidad integral en la atención de salud y de vida del recién nacido prematuro y sus familias en la población panamericana, fomentando el trabajo y buscando soluciones en un marco de colaboración regional, estimulando y apoyando acciones, e intercambiando conocimiento científico en diferentes congresos, reuniones y medios electrónicos. En el año 2015 destaca la creación del grupo Whatsapp de la SP-ROP, una red panamericana en la cual participan cerca de 250 oftalmólogos, neonatólogos y enfermeros con el propósito de intercambiar conocimientos, realizar docencia y educación, dar apoyo en casos clínicos y en sus decisiones terapéuticas, favorecer la discusión científica, y compartir recursos multimedia (fotografías y videos), documentos (artículos y libros de la especialidad) y enlaces de interés. Por otra parte, en la página web de la SP-ROP (www.sp-rop.com) se pueden encontrar las más importantes y relevantes publicaciones y trabajos mundiales, al igual que libros y tesis sobre la ROP.

RESPUESTA NACIONAL

En la década de 1990 se inició el desarrollo de servicios de fortalecimiento del cuidado neonatal y respiratorio y la introducción del tamizaje para retinopatía en algunas UCIN de determinados países, y en el transcurso de los años ello se ha extendido a todos los países de América Latina. En los países en los que existe un programa nacional con apoyo del ministerio hay más cobertura a nivel nacional y los procesos de recolección y uso de la información son mucho más efectivos para la toma de decisiones. Algunos de los programas nacionales ya cuentan con una utilización efectiva de la telemedicina para el tamizaje e incluso para la capacitación de oftalmólogos que lo realizan.

Simultáneamente, la abogacía regional y de los grupos nacionales ha ido abogando y logrando las políticas y normas nacionales, que incluyen: a) políticas de financiamiento de los programas de ROP, b) guías clínicas nacionales, c) legislación que obliga al tamizaje, y d) recolección y análisis de datos. En los últimos años se ha demostrado que los recién nacidos prematuros tienen más opción de ser tamizados y tratados en los países que combinan tres o cuatro tipos de las políticas descritas.

MONITOREO

Las pautas regionales de ROP recomiendan recopilar datos sobre el número de recién nacidos prematuros elegidos para el examen de detección, el número examinado, el número con ROP de cualquier etapa, el número con indicaciones para el tratamiento y el número tratado, para construir los siguientes indicadores: a) cobertura de detección, b) proporción de recién nacidos prematuros con cualquier estadio de ROP y c) cobertura de tratamiento para la ROP. Algunos países también analizan la incidencia de casos inusuales que se presentan en prematuros con un peso superior a 1,500 g o mayor de 32 semanas; esta incidencia se usa como indicador de calidad en la atención neonatal. Solamente la mitad de los programas nacionales en la región cuentan con información acerca del número y distribución de UCIN que han incluido el programa de prevención, detección y tratamiento de la ROP, o del número y la distribución de oftalmólogos que realizan tamizaje.

VISIÓN FUTURA

Se requiere introducir políticas nacionales para asegurar la atención de los recién nacidos prematuros y la financiación de los servicios para el cuidado neonatal y el tamizaje en los países donde aún no está establecido. La adherencia a las guías clínicas por parte de todos los países contribuirá a mejorar la calidad y la efectividad de la atención, da pautas de buen desempeño, reduce la posibilidad de efecto negativos en los pacientes y ayuda a los profesionales de la salud a tomar decisiones con mayor facilidad. Se deberá propender por la organización de programas nacionales con la participación de las autoridades en salud, los neonatólogos, los enfermeros y los oftalmólogos, quienes deberán realizar una evaluación de las necesidades

para dar una respuesta basada en la evidencia incrementado el número, mejorando la distribución y las competencias de los recursos humanos, y organizando mejor los servicios para la atención neonatal y de tamizaje. Los programas nacionales deberán recolectar la información como base para la toma de decisiones tanto a nivel de cada unidad como a nivel nacional.

La telemedicina promete ser una muy buena estrategia para llegar a los lugares donde no hay oftalmólogos entrenados para hacer el tamizaje. La captura de imágenes para la fotodocumentación en la ROP con *smartphone* (Retphone) es un recurso de bajo costo, accesible a todos, masivo, dinámico y altamente eficiente, y rápidamente ha demostrado su importancia en la práctica clínica. Existe un curso-taller teórico-práctico creado y promovido por la SP-ROP para adquirir las habilidades y las competencias necesarias para este fin.

Se busca desarrollar un trabajo en equipo que aúne esfuerzos y cree una sólida red de colaboración ágil y práctica. La idea es que todos podamos hablar un mismo idioma en materia de ROP con el fin de disminuir con equidad las diferencias y brechas existentes en los actuales indicadores.

La meta es disminuir la primera causa de ceguera infantil, evitable y prevenible en América Latina, y que todo recién nacido prematuro que desarrolle un estadio grave sea oportuna y adecuadamente detectado y tratado, obteniendo mejores resultados anatómicos, funcionales y visuales cuando los pacientes son tratados en el momento más adecuado.

Queda claro, pues, que una intención básica para alcanzar este propósito es la de sumar los logros alcanzados y brindar un foro de colaboración participativo, abierto y sin exclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Alda E, Lomuto CC, Benítez AM, et al. Results of the National Program for the Prevention of Blindness in Childhood by Retinopathy of Prematurity in Argentina (2004-2016). *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):386-93. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n6a05e.pdf>
- Alda E, Lomuto C, Benítez A, et al. Resultados del programa nacional de prevención de la ceguera en la Infancia por retinopatía del prematuro en Argentina (2004-2016). *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):386-93.
- Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Discapacidad visual asociada a los prematuros y estimaciones de retinopatía del prematuro a nivel regional y global para 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(1):35-49.
- Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(6):322-9.
- Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, et al. Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e888-97.
- Carrión JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID Jr. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1687-95.
- Gilbert C, Canovas R, Kocksch R, Foster A. Ceguera infantil en Chile (Estudio en escuelas de ciegos). *Arch Chil Oftal*. 1993;50(2):49-53.
- Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O' Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350(9070):12-4.
- Hariharan L, Gilbert CE, Quinn GE, et al. Reducing blindness from retinopathy of prematurity (ROP) in Argentina through collaboration, advocacy and policy implementation. *Health Policy Plan*. 2018;33(5):654-65.
- Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción para la Prevención de la Ceguera y de las deficiencias Visuales 2009-2013. 49.o Consejo Directivo de OPS. 61.ª Sesión del Comité Regional de OMS para las Américas; 2009 28 de septiembre-2 de octubre. Washington: OPS; 2009. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49-19-s.pdf?ua=1>
- Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción para la Prevención de la Ceguera y de las deficiencias Visuales 2014-2019. 53.o Consejo Directivo de OPS. 66.ª Sesión del Comité Regional de OMS para las Américas; 2014 29 de septiembre-3 de octubre. Washington: OPS; 2014. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9774:2014-53rd-directing-council&Itemid=40507&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud. Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. Washington D.C., EE.UU.: OPS; 2017. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34948>
- Orozco LP. Editorial: Retinopatía del prematuro en Latinoamérica. *Rev Salud Ocular Comunitaria*. 2018;8(19):1-3.
- Ossandon D, Zanolli M, Stevenson R, et al. A national telemedicine network for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2018;22(2):124-7.
- Patel SN, Martínez MA, Berrones D, et al. Assessment of a Tele-education System to Enhance Retinopathy of Prematurity Training by International Ophthalmologists-in-Training in Mexico. *Ophthalmology*. 2017;124(7):953-61.
- Vázquez A. Retinopatía del prematuro. Guía Clínica Diagnóstica. 1.ª ed. Chile; 2009.
- Vázquez A, Standen J. Retinopatía de la prematuridad. Incidencia en 16 años de seguimiento. Hospital público Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar (1996-2012). *Rev Franco-Chilena Oftal*. 2013;20-5.
- Zepeda-Romero LC, Barrera-de-León JC, Camacho-Choca C, et al. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1502e-5.
- Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Criteria and workload implications retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics*. 2010;126(2):e410-7.

¿Cómo crear un programa de retinopatía del prematuro exitoso?

MAYRA LUISA MIER ÁRMAS Y LUZ J. GORDILLO ROBLES

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad que afecta a la vasculatura retiniana en desarrollo, por lo que ocurre en recién nacidos pretérmino, de ahí su nombre. En los últimos años, los avances de la neonatología han permitido la sobrevivencia de niños cada vez más prematuros, pero ello ha incrementado el número de casos con formas severas de ROP que pueden terminar en ceguera. La retinopatía es un indicador que involucra de forma integral las facilidades de la planta física, el equipamiento y el recurso humano (si éste es suficiente en número, capacitación y esmero del cuidado que se brinda a cada bebé), por lo cual se considera un indicador de calidad del cuidado neonatal.

La mitad de los 50,000 niños ciegos por causa de la ROP a nivel mundial viven en América Latina, aunque la frecuencia varía de una región a otra^{1,2}. La reducción de la ceguera infantil es una de las prioridades del programa Visión 2020 – El Derecho a la Visión¹.

De lo expuesto se deduce que el enfoque de este programa debe ser multidisciplinario (neonatólogos/pediatras, enfermeros neonatales, oftalmólogos y padres) y el enfoque de prevención multinivel (primario, secundario y terciario).

Gracias a los auspicios de la *International Agency for the Prevention of Blindness*, la Organización Panamericana de la Salud, la *Pan American Association of Ophthalmology* y la Sociedad Iberoamericana de Enfermería Neonatal, en 2006 se crearon unas pautas regionales desarrolladas por neonatólogos y oftalmólogos, las cuales se revisaron en 2007 y 2008, y permitieron no solamente la implementación de programas, sino también trabajos de sensibilización y movilización de recursos.

ESTRATEGIA USADA PARA ESTABLECER UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE CEGUERA POR RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Prevención primaria: neonatología

A continuación, describimos la estrategia llevada a cabo para establecer un programa de prevención de ceguera por ROP en varias regiones de Perú:

- Información para establecer un programa de prevención de ceguera por ROP. Deberá registrarse la siguiente información de los niños ciegos por ROP y los niños con ROP severa tratada:
 - Número de casos conocidos en el periodo y lugar destinado para el estudio (región u hospital).
 - Fecha de nacimiento, peso al nacer y edad gestacional.
 - Lugar de nacimiento y de manejo durante su hospitalización (en caso de que haya sido referido).
- Identificación de las unidades neonatales por donde iniciar el programa:
 - Verificar la o las unidades neonatales de donde proceden los niños.

Tabla 1. Herramienta práctica para la evaluación de la disponibilidad de recursos para la asistencia respiratoria ³				
Indicadores de disponibilidad de recursos para la asistencia respiratoria		Estándar (RM n.º 489-2005)	Situación crítica	Situación deficiente
I	Número de pacientes que enferman en la UCI	2	3	> 3
II	Número de pacientes por enfermero en cuidados intermedios	4	5-6	> 6
III	Número de pacientes por punto de aire comprimido silencioso	1	> 1	No hay
IV	Oxígeno húmedo, tibio y a concentración estable	Sí	No o discontinuo	No
V	Analizadores de oxígeno ambiental por paciente que recibe oxígeno	1	1 para 4	> 4
VI	Número de pacientes con oxígeno por oxímetro de pulso operativo	1	2-3	Más de 3
VII	Ventilador mecánico por cada 1,000 nacimientos al año	> 1	1-0.6	< 0.5
VIII	Rx portátil	1	Discontinuo	0
IX	Gasometría arterial 24 x 7	Sí	Discontinuo	No

La tabla demostró ser una herramienta amigable y muy útil para la evaluación y el seguimiento periódico de los recursos disponibles.

Fuente: Sociedad Peruana de Pediatría 2007.

- De ser posible, obtener el número total de nacidos vivos en un año en cada una de ellas, su distribución y mortalidad por grupos de peso al nacer.
- Verificar la disponibilidad de recursos básicos para la terapia respiratoria en cada una de ellas (Tabla 1)³.

Si las unidades de donde estos niños proceden son diversas, se realiza un listado poniendo en primer lugar aquéllas que concentran nacimientos de niños con menos de 1,500 g de peso al nacer, que asisten a más de 1,000 nacimientos al año y que desempeñan una función docente.

- Primeros pasos para la implementación de un programa de prevención de ceguera por ROP:
 - Aceptación para la implementación de un programa de prevención de ceguera por ROP por el equipo asistencial de neonatología.
 - Estandarización de conocimientos entre todo el personal que en algún momento de su labor vigila a los niños que reciben oxigenoterapia.
 - Es aconsejable tomar una prueba objetiva de preguntas básicas sobre buenas prácticas de administración de oxígeno, que puede ser anónima, y en la que sólo se especifique el grupo profesional al que pertenece el participante. La idea es saber si será necesario un taller para estandarizar conocimientos y buenas prácticas, debido a que es frecuente que el personal proceda de lugares con formas diferentes de trabajar.
 - Terminados los talleres, es aconsejable colocar letreros en lugares visibles que recuerden al personal cómo deben estar prefijadas las alarmas de los oxímetros de pulso. Además, en cada incubadora, también en lugar visible, se colocará la fecha correspondiente al primer examen oftalmológico del niño.

- Involucramiento de las autoridades: en este punto es necesario realizar una estimación de los recursos faltantes, para satisfacer la demanda de los niños que requieren oxígeno y hacer los pedidos pertinentes. En este momento es importante tener una reunión con la autoridad del hospital (o región de salud) para explicar la situación encontrada, las consecuencias que ésta puede tener y la tarea de capacitación realizada.

Según la experiencia llevada a cabo en Perú, la clave del éxito para ganarse la voluntad de la autoridad es expresarse en un lenguaje sencillo. Los directores no suelen ser especialistas en neonatología y no han tenido ocasión de familiarizarse con las necesidades de esa especialidad, por lo que usar muchos términos técnicos no facilitará la comprensión del problema, y cualquier demanda de recursos que sí le sea familiar será atendida antes que la de neonatología.

- Información a los padres: las formas graves de ROP pueden presentarse después del alta hospitalaria, de manera que si los padres no cumplen con los controles periódicos, el tener un niño que escape al diagnóstico y tratamiento oportuno es un riesgo que siempre estará presente. A esto se añade que con frecuencia los padres viven lejos del hospital, tienen que cumplir con su trabajo, deben atender las necesidades de sus otros hijos, etc.; es decir, que son muchas las «razones válidas» para abandonar el seguimiento.

Una estrategia que resulta útil es que cada médico y enfermero a los que le toque atender a un niño durante su hospitalización, y tenga por tanto ocasión de conocer a los padres, se comprometa a hablarles de la importancia del seguimiento hasta el alta oftalmológica. De esa forma, por lo menos cinco veces antes del alta del bebé, se les habrá repetido la importancia del control. Si dejamos esta información para el día del alta, los padres la recibirán junto con muchas otras indicaciones y será fácil que la olviden y no cumplan con ella. En algunos lugares se ha establecido que los padres firmen un documento en el que se explica claramente que, desde el alta hospitalaria en adelante, la responsabilidad del control oftalmológico de su bebé les corresponde a ellos y han sido advertidos del riesgo de ceguera.

- Sistema de información: es una gran ayuda para cualquier programa de ROP, y debe ser elaborado o adaptado a cada centro asistencial. El que usamos actualmente en Perú nos exige el trabajo de registrar a cada niño en riesgo de ROP en el momento de su ingreso, lo que nos toma alrededor de 5 min, y a cambio obtenemos de manera automática la lista de niños que tienen el examen oftalmológico pendiente en tiempo real, el índice de tamizaje, el índice de ROP severa tratado, el perfil de los niños afectados por ROP severa y otros datos que el equipo de neonatólogos, oftalmólogos y enfermeros acuerde y solicite oportunamente al ingeniero de sistemas. Pero lo más valioso es que nos ayuda a analizar los resultados de cada centro asistencial o grupo de centros asistenciales, de modo que se pueden tomar decisiones en base a evidencias documentadas, para que no se repitan los resultados no deseados sin necesidad de invertir tiempo en realizar largos cálculos. Este uso es el más valioso de un sistema de información y retroalimenta el interés del personal asistencial, para que el programa de prevención de ceguera por ROP sea autosostenible.

Prevención secundaria oftalmológica

- Protocolo de atención oftalmológica: para la atención de los recién nacidos pretérmino en riesgo de padecer ROP debe ser adaptado a cada país, teniendo en cuenta las características de sus niños ciegos o con ROP severa tratada. La razón es que, si la población a trabajar tiene niños con los estadios mencionados de ROP, que pesaron al nacer ≥ 2 kg o tuvieron una edad gestacional ≥ 34 semanas, mal haríamos en limitar el tamizaje a los niños que pesaron $\leq 1,500$ g y con ≤ 30 semanas de edad gestacional, ya que es probable que niños con formas severas de ROP queden sin evaluar. A continuación se muestran los pasos a seguir:
 - Identificar al oftalmólogo que realizará el tamizaje en la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) del mismo hospital, quien debe ser entrenado en la evaluación de la retina del prematuro en riesgo y en el reconocimiento de la enfermedad.
 - Identificar al paciente en riesgo de ROP. Esta tarea será realizada por el equipo de neonatología. El pediatra o neonatólogo se encargará de realizar la interconsulta para que el especialista realice la evaluación oftalmológica (Fig. 1).



Figura 1. Identificación del paciente que requiere evaluación oftalmológica.

A yellow form titled 'ROP' (Retinopatía del Prematuro) from the 'INSTITUTO DANDOS VISIÓN'. The form contains fields for patient information: Hospital (HCL), Nombre, Fecha de Nac. (with day/month/year boxes), Sexo (M/F), Lugar de Nac. (with a note '(si fue referido)'), P.N. (IDEMORE), E.G. (SEMAUSE), and APGAR. There is a section for 'Parto: Uno / Gemelar / Trizos' and a note '(AL PERSONAL DE ENFERMERIA POR FAVOR LLEVAR DATOS DEL PACIENTE)'. A 'NOTA' section asks for the date of the first ophthalmological control. Below this is a 'CONTROL OFTALMOLÓGICO' section with two columns of dates for follow-up (1-5 and 6-10). The bottom right corner says 'LUGAR: TENDERO'.

Figura 2. Ejemplo de ficha de seguimiento.

- El paciente debe ser evaluado a partir de la cuarta semana de nacimiento o de la 31 semana de edad posconcepcional⁴.
- El oftalmólogo deberá establecer un día predeterminado y fijo para la evaluación de todos los pacientes pretérmino en riesgo. Se establecen 4 h semanales para la atención de estos niños por cada 1,000 nacidos vivos en el centro asistencial. El oftalmólogo definirá si el niño necesita una nueva cita, en cuyo caso la programará de forma regular durante el horario destinado para este fin. El oftalmólogo continuará el seguimiento de cada niño hasta que la retina haya completado su desarrollo (Fig. 2).
- Si el paciente requiere tratamiento, éste debe hacerse oportunamente dentro de las 24-48 h subsiguientes al diagnóstico que amerita tal procedimiento. El oftalmólogo programará el seguimiento del niño tratado de acuerdo al grado de ROP y a la agresividad de la enfermedad. El seguimiento termina cuando la enfermedad regresiona o cuando la retina completa su desarrollo.
- Si la enfermedad no se detiene o regresiona, hay que continuar con el seguimiento hasta decidir si el niño requiere un nuevo tratamiento.
- El tratamiento debe ser realizado en la unidad de cuidados intensivos con sedación o en la sala de operaciones, con un anestesiólogo entrenado en anestesia de prematuros y la asistencia de un neonatólogo.
- Informar a los padres del procedimiento realizado, del seguimiento que necesitará el niño, del tiempo que este seguimiento será necesario (a corto y largo plazo) y de los cuidados y riesgos que tendrá.
- Escribir el reporte en la historia clínica y registrarlo en el sistema de información.
- Todo programa de prevención de ceguera por ROP debe basarse en guías nacionales.
- Equipamiento, ambiente y preparación para la evaluación oftalmológica:
 - Ambiente oscurecido o penumbra para la evaluación oftalmológica.

- Las evaluaciones deben realizarse en la unidad de cuidados intensivos con las características del ambiente requerido para la evaluación oftalmológica.
- Durante la evaluación, el paciente debe estar acompañado por el médico de la UCIN, residente o enfermero neonatal. Este personal debe estar entrenado en resucitación cardiopulmonar.
- Debe contar con un monitor de signos vitales que incluya saturometría de pulso durante el procedimiento, ya que la manipulación del globo del ojo puede estimular el reflejo óculo-cardíaco, presentarse bradicardia o apneas y que el niño necesite ser reanimado.
- Se debe disponer de blefaróstatos para prematuros y depresor escleral estériles, por si fuera necesario la apertura de los párpados.
- Se requiere oftalmoscopia indirecta y lupas de 28 y 20 D.
- Se debe disponer de anestésico tópico (proparacaína al 1%) y gotas dilatadoras (tropicamida al 1% y neosinefrina al 2.5%).
- El paciente debe ser preparado por los enfermeros de la UCIN, quienes deberán administrar las gotas 30 min antes de la visita del oftalmólogo.
- Registro de los pacientes:
 - Los pacientes deben ser registrados en el sistema de información en el momento de su hospitalización en neonatología, y el oftalmólogo debe registrar el diagnóstico y el procedimiento realizado tras cada evaluación o tratamiento. Si así no lo hiciera, el sistema de información pierde toda su utilidad, ya que no será posible obtener indicadores ni analizar los datos.
 - Todos los pacientes deben tener una cita para un próximo control hasta que se determine que su retina completó su desarrollo, y también aquellos que requirieron de tratamiento hasta determinar que la enfermedad se desactivó.
 - Facilitar las citas al alta del paciente, para evitar casos de ROP severa que se hayan desarrollado después del alta hospitalaria.
 - Si el paciente es referido a otro centro, debe ser enviado con la información tanto neonatal como la última evaluación oftalmológica, si es referido a un centro que cuente con un oftalmólogo que realice el tamizaje, o a un centro donde realicen el tratamiento si así lo requiere.
 - El sistema también es útil para informar a las autoridades de las necesidades y la compra del equipamiento, instrumental, fármacos tópicos e insumos.
- Compromiso de las autoridades:
 - Con la información adecuada, las autoridades reconocerán la importancia de apoyar el programa de prevención de ceguera por ROP para evitar resultados no deseados.
 - De acuerdo a la casuística, pueden determinar tener un servicio de rehabilitación visual para los pacientes que queden con baja visión.
 - Con el compromiso de las autoridades se evitará el costo social que implica un niño discapacitado.
 - Otro compromiso a obtener de las autoridades es la disponibilidad del uso de cámaras retinográficas de 120°, que permitirán un diagnóstico colegiado en lugares de difícil acceso donde no se cuente con oftalmólogo entrenado en ROP o en los casos complejos.
- Información a los padres:
 - Los padres deben ser informados por el oftalmólogo que atiende a su niño sobre el riesgo de presentar ROP y la importancia de mantener los controles en los primeros meses. Si el niño presentó ROP que regresión o requirió tratamiento, los controles deberán ser hasta edades más avanzadas de su desarrollo.
 - Si tiene la enfermedad, explicarles la importancia de recibir el tratamiento oportuno y continuar con el seguimiento hasta que la enfermedad se inactive.
 - Se pueden usar panfletos y tiras cómicas en las que se representen las características de la enfermedad.
 - Deben estar informados de la importancia del seguimiento a largo plazo por las complicaciones tardías: ambliopía, estrabismo, miopía, glaucoma o desprendimientos tardíos de retina, pero estos controles ya no son frecuentes como en las primeras semanas, pues el primero debe ser a los seis meses y luego anuales.

Prevención terciaria: rehabilitación visual

Mantener el vínculo con el programa de rehabilitación visual y estimulación temprana en pacientes tratados o con alguna secuela de las formas cicatrizales de la enfermedad.

Ministerio de Salud

El Ministerio de Salud, la Secretaría de Salubridad o quien corresponda, de acuerdo a la organización del sistema de salud de cada país, deberá facilitar el cumplimiento de los derechos del bebé prematuro, y esta voluntad política deberá expresarse en la emisión de las normas correspondientes y la aprobación del presupuesto que permita su cumplimiento.

Pese a que estas entidades deberían liderar el desarrollo de estos programas dándoles el lugar que les corresponde por su importancia en la calidad de vida, esto no se cumple en muchos lugares, por lo que la tarea debe comenzar siempre desde los equipos asistenciales, y no siempre ha sido posible involucrarlos.

Realizar talleres de sensibilización de oftalmólogos, neonatólogos, enfermeros y personal afín, como trabajadores sociales, entre otros, de todo el país en caso de ser posible o de la instancia donde sea posible su implementación.

Capacitación

Los especialistas dedicados a la ROP deberán haber sido entrenados en el diagnóstico y el tratamiento en algún centro de referencia académicamente reconocido⁴⁻⁶.

Se realizarán talleres de actualización para oftalmólogos, neonatólogos y enfermeros de manera periódica, en los que además se evaluarán los resultados del trabajo de cada instancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pautas para el examen, detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro (RP) en países de Latinoamérica. Subcomité Ceguera Infantil, IAPB-LA. Apoyado por: Christoffel Blindenmission. International Centre for Eye Health London School Hygiene and Tropical Medicine. Disponible en: http://www.sprop.com/publicacoes/guias_ROP_espanhol.pdf
2. Andrea Zin. Editorial: Retinopatía de la Prematuridad en América Latina. VISIÓN 2020. Latinoamérica Boletín Trimestral. Disponible en: <https://vision2020la.wordpress.com/2011/12/31/retinopathy-of-prematurity-in-latin-america/>
3. Gordillo L, Villanueva AM, Quinn GE. A practical method for reducing blindness due to retinopathy of prematurity in a developing country. J Perinat Med. 2012;40(5):577-82.
4. Mier M. Programa de Retinopatía de la prematuridad en Cuba. La Habana: MINSAP; 2018. Disponible en: <http://www.intranet.sld.cu/sns/viceministerio-de-asistencia-medica/direccion-materno-infantil/grupo-nacional-de-neonatalogia/programa-de-retinopatia-de-la-prematuridad-en-cuba>
5. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.
6. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(12):1684-94.

Prevalencia y tamizaje de la retinopatía del prematuro en América Latina

JOÃO BORGES FORTES FILHO Y LUZ CONSUELO ZEPEDA ROMERO

INTRODUCCIÓN

En Latinoamérica se ha reportado una mayor supervivencia de neonatos prematuros debido a la mejora en la calidad de la atención perinatal. En consecuencia, se ha observado un mayor número de niños afectados, así como una mayor incidencia, de ceguera inducida por retinopatía del prematuro (ROP). La situación se atribuye a que en los últimos años se han establecido en la región muchas unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) sin la implementación de programas eficaces de detección y tratamiento para la ROP^{1,2} (Fig. 1).

En varios países latinoamericanos, los datos insuficientes sobre la prevalencia de la ROP obstaculizan el establecimiento de estrategias para minimizar la ocurrencia de la enfermedad¹. La reducción de la ceguera infantil inducida por ROP depende de la aplicación de medidas preventivas, como el control del suministro de oxígeno, la detección y el tratamiento tempranos de los pacientes afectados².

CASO DE ESTUDIO: SITUACIÓN EN MÉXICO

A modo de ejemplo describimos la situación de la ROP en México.

México cuenta con más de 120 millones de habitantes, según cifras del Fondo Monetario Internacional, se ubica como la segunda economía más importante de América Latina y la decimoquinta del mundo^{3,4}, y actualmente se enfrenta a los retos en salud pública de las economías emergentes y a la transición epidemiológica.

Sobrevida del recién nacido pretérmino

Desde 1982, gracias a múltiples intervenciones en la salud pública, en México se ha logrado una tasa de mortalidad infantil inferior a 60 por cada 1,000 nacidos vivos (Fig. 2). Esta cifra representa gran parte de la sobrevida de los recién nacidos prematuros, que actualmente es del 90% para menores de 34 semanas de gestación. Desde la década de 1980 México enfrenta el riesgo de la ocurrencia de casos de ceguera por ROP en proporciones epidémicas, pues ésta es la principal causa de ceguera infantil prevenible en México y representa el 35 y 60% de los ingresos en escuelas para ciegos en las ciudades de Guadalajara y Morelia, respectivamente^{5,6}.

Prevención primaria a través del cuidado prenatal y neonatal

Desde los primeros años de su descripción (1942), la ROP se ha asociado a la administración de oxígeno en altas concentraciones. Hoy en día, en México, a pesar de existir gran evidencia científica sobre la



Figura 1. Recién nacido prematuro siendo examinado en la Unidad Neonatal con oftalmoscopia binocular indirecto y indentación escleral.

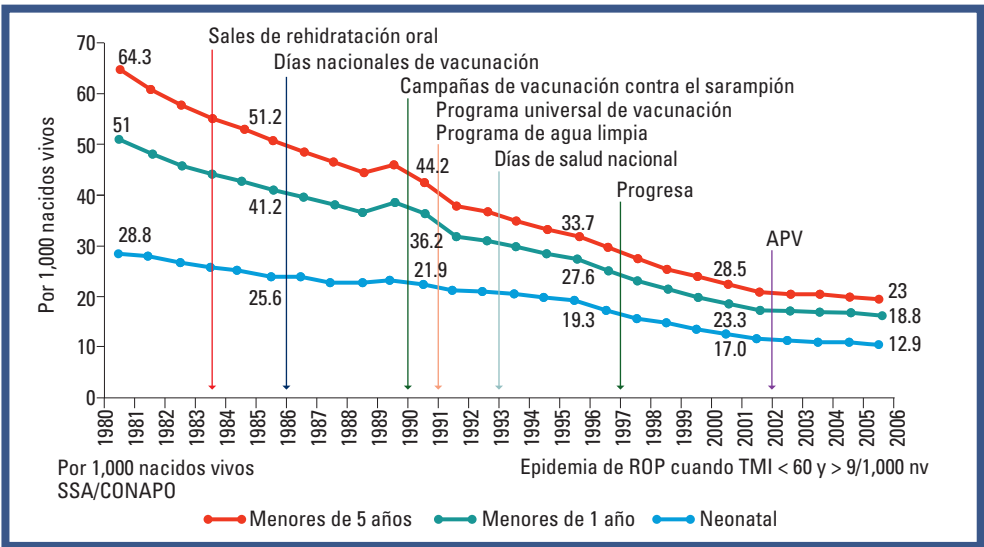


Figura 2. Tasa de mortalidad infantil en México (1980-2005). TMI: tasa de mortalidad infantil; CONAPO: Secretaría General del Consejo Nacional de Población; SSA: Secretaría de Salud.

prevención de la ceguera por ROP a través de la administración de oxígeno en concentraciones seguras, una gran proporción de hospitales donde se atiende a los recién nacidos prematuros hacen recordar a la administración de oxígeno sin mezclar de la década de 1940, o se observa una mezcla de modernidad sin

recursos suficientes, como la administración de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) (sin la utilización de mezclador-*blender*), lo cual provoca que México continúe padeciendo la tercera epidemia de ROP. Son casos aislados las unidades hospitalarias que cuentan con equipamiento, implementación de políticas y personal suficiente y calificado para la adecuada administración y monitorización de oxígeno, lo cual ha probado ser una valiosa estrategia de prevención de la ROP en países en vías de desarrollo como México y Perú⁷.

La ROP es una enfermedad prevenible en un gran número de casos, y la calidad de los cuidados prenatal y neonatal influye enormemente en su presentación. Desafortunadamente, en México gran parte de la población no tiene acceso a información y estrategias de salud que han probado ser altamente efectivas, como la aplicación de inductores de maduración pulmonar prenatales ante la amenaza de parto pretérmino, la cual se ha identificado que se logra en el 6% de los prematuros extremos con menos de 32 semanas de edad gestacional (GA) y peso de $\leq 1,250$ g cuyas madres (77%) han llevado un control prenatal^{8,9}.

Prevención secundaria a través de la detección y el tratamiento oportuno

Aunado a esta situación, en el año 2011 se identificó que únicamente el 37.7% de las grandes terapias intensivas neonatales situadas en grandes ciudades/capitales del país contaban con un programa de detección oportuna de esta enfermedad (Fig. 1), por lo que el resto se queda sin tamizaje o en programas con un tamizaje irregular. Entre los casos de lactantes con ceguera por ROP se ha identificado un 50% provenientes de UCIN sin programa de tamizaje, y entre los egresados de UCIN con programa de tamizaje: un 19.8% de UCIN sin referencia después del egreso hospitalario, un 14.6% no tamizados a pesar de contar con programa (oportunidades perdidas) y sólo un 2.1% fuera de los criterios de lineamiento mexicano¹⁰.

Resultados de la gestión en salud

Las encuestas a personal de las UCIN en los congresos de la Federación Mexicana de Neonatología muestran una relativa percepción de mejoría en la situación, ya que según cifras de 2007 el 60% de los encuestados manifestaron no contar con programas para detección de ROP en sus unidades, a diferencia de 2017, año en que el 40% de los encuestados manifestaron no contar con tamizaje en sus terapias; en ambas encuestas el 66% identificó la escasez de recursos humanos como la principal barrera. Además, los programas de tamizaje establecidos se enfrentan a sobrecarga y desafíos constantes, como la inadecuada interpretación de las normas establecidas y la dificultad de establecer la GA en los pacientes prematuros macrosómicos hijos de madre diabética¹¹.

En México, en 2004 sólo un 21% de 122 UCIN contaba con un programa para la detección y el tratamiento de la ROP. En 2007, la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (seguro popular) proporcionó cobertura universal al recién nacido; pero esta misma institución, que protege a más del 50% de los nacimientos en el país, reconoció en 2017 que sólo 86/199 (43%) de las unidades que alojaban pacientes prematuros contaban con un programa para el tamizaje de la ROP, a pesar de que al final del periodo 2012-2018 este organismo había invertido 112 millones de pesos para la adquisición de 32 equipos láser y 18 cámaras digitales para fondo de ojo, para ser distribuidos en cada estado del país¹².

A pesar de existir legislación que indica el tamizaje obligatorio de la retina del prematuro y de guías de práctica clínica que describen la adecuada administración de oxígeno, gran parte de los pacientes en riesgo aún no tienen acceso a la prevención de la ceguera por ROP^{13,14}.

El reto en este rubro para el nuevo gobierno de México es enfrentar la necesidad urgente de mejorar la calidad de la atención prenatal y neonatal, así como de brindar la información a los padres en los nacimientos en riesgo de ceguera por ROP (≤ 34 semanas de GA), los cuales representan el 2.55% de los 2,064,507 nacimientos en el país (2017), para así evitar la tragedia personal, social y económica en un estimado conservador de 1,342-716 ciegos anuales por ROP.

Tabla 1. Estudios sobre la prevalencia de la ROP incluidos en la revisión

País	Año de publicación	Diseño del estudio	Número de pacientes incluidos	Criterios de tamizaje	Cualquier estadio de ROP (%)	ROP severa que necesita tratamiento (%)
Argentina	2006 Basado en población	R	4,561	BW < 2,000 g	N/R	1.6
Argentina	2010 Basado en población	R	956	BW ≤ 1,500 g y/o GA ≤ 32 semanas	26.2	7
Bolivia	2002	R	84	N/R	14.3	N/R
Brasil	2006	P	114	BW < 1,500 g y/o GA < 32 semanas	27.2	5.3
Brasil	2007	P	286	GA ≤ 37 semanas	20	2
Brasil	2007	P	300	BW < 1,500 g y/o GA < 32 semanas	24.7	6
Brasil	2009	P	70	BW ≤ 1,500 g	37.5	10
Brasil	2009	R	73	BW ≤ 1,500 g y/o GA ≤ 32 semanas	53.4	N/R
Brasil	2009	R	147	N/R	23	3
Brasil	2009	R	663	BW ≤ 1,500 g y/o GA ≤ 36 semanas	62.4	N/R
Brasil	2009	P	450	BW ≤ 1,500 g y/o GA ≤ 32 semanas	24.2	5.3
Brasil	2009	P	407	BW < 1,500 g y/o GA < 32 semanas	25.5	5.8
Brasil	2010	P	152	BW ≤ 1,500 g y/o GA ≤ 32 semanas	27.8	9.3

(Continúa)

Tabla 1. Estudios sobre la prevalencia de la ROP incluidos en la revisión (continuación)

País	Año de publicación	Diseño del estudio	Número de pacientes incluidos	Criterios de tamizaje	Cualquier estadio de ROP (%)	ROP severa que necesita tratamiento (%)
Chile	2000	P	248	BW < 1,500 g y/o GA < 32 semanas	28.2	N/R
Chile	2003	R	253	BW < 1,500 g y/o GA < 34 semanas	33.6	1.2
Chile	2004	P	205	BW < 1,500 g	71.2	12.3
Chile	2006	P	95	BW 500-1,000 g GA > 24 semanas	80	11.5
Colombia	2006	R	1,174	BW < 1,500 g y/o GA < 32 semanas	N/R	8
Colombia	2007	R	234	BW < 1,500 g y/o GA < 32 semanas	62	N/R
Cuba	2006	N/R	227	BW < 1,700 g y/o GA < 32 semanas	6.6	9.5
Cuba	2007	P	66	BW < 1,750 g y GA < 35 semanas	24.2	4.5
Cuba	2008 Realizado en población	R	4,396	BW < 1,700 g y GA < 35 semanas	11.2	2
Cuba	2010	P	31	BW < 1,500 g	25.8	12.9
Guatemala	2008	P	88	BW < 2,000 g y GA < 35 semanas	49	13
México	2005	P	57	BW < 1,500 g GA: N/R	28	10.5

(Continúa)

Tabla 1. Estudios sobre la prevalencia de la ROP incluidos en la revisión (continuación)						
País	Año de publicación	Diseño del estudio	Número de pacientes incluidos	Criterios de tamizaje	Cualquier estadio de ROP (%)	ROP severa que necesita tratamiento (%)
México	2006	P	76	BW < 1,500 g y/o GA < 34 semanas	39.2	12
México	2007	P	2,014	BW < 1,500 g	22.3	11.4
México	2008	P	29	BW < 2,000 g y GA < 34 semanas	24.1	10.3
México		P	170	BW < 1,500 g y GA < 35 semanas	10	2.7
Nicaragua	2004	R	77	GA < 36 semanas	82	23.8
Perú	2007	R	136	BW < 1,500 g GA: N/R	70.6	19.1

N/R: no reportado.

Criterios de tamizaje y prevalencia de la retinopatía del prematuro

Fortes Filho, et al., en un estudio basado en la revisión de la literatura médica, describieron la prevalencia de la ROP en América Latina de 2000 a 2010¹⁵. La región en estudio comprendía 16 países de habla hispana o portuguesa ubicados en el norte, sur y centro de América (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela, además de Cuba y República Dominicana en la región del Caribe). La revisión se centró en artículos que describen la prevalencia de cualquier etapa de ROP (definida según la clasificación internacional de ROP)¹⁶ y de ROP lo suficientemente grave como para requerir tratamiento (definida de acuerdo con las pautas de tratamiento local).

La búsqueda resultó en 31 artículos: 18 estudios prospectivos, 12 estudios retrospectivos y un artículo que no especifica el diseño del estudio. Se realizaron 28 estudios en instituciones, tres en población: dos de Argentina y uno de Cuba. Los estudios poblacionales de Argentina encontraron la prevalencia de cualquier etapa de ROP en un 26.2% y la prevalencia de ROP severa entre el 1.6 y 7%. El estudio poblacional de Cuba reportó una prevalencia del 11.2% de cualquier etapa de ROP y un 2% de ROP severa.

Los criterios de tamizaje de los diferentes programas para la detección de la ROP oscilaron entre un peso al nacer (BW) ≤ 1,500-2,000 g y una GA ≤ 32 a < 37 semanas.

La prevalencia de cualquier estadio de ROP oscilaba entre el 6.6 y el 82%, y la de la ROP severa entre un 1.2 y 23.8% en los estudios revisados.

En la tabla 1 se describen las tasas de prevalencia de la ROP y las principales características de los 31 estudios incluidos en la revisión¹⁷⁻⁴³.

El uso de diferentes criterios para la inclusión de los pacientes en los programas de tamizaje realizados en varios países latinoamericanos dificulta un análisis comparativo de los estudios publicados. La

mayoría de los estudios proporcionaron datos insuficientes para permitir un análisis detallado de la prevalencia de la ROP en la región. Además, los estudios analizados no contenían información suficiente para determinar si la prevalencia de la ROP ha disminuido en la región.

CONCLUSIONES

Lentamente, al paso de los años se perciben los resultados de las acciones emprendidas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la década de 1990, como una mejora en la cobertura del tamizaje de la ROP en América Latina, en donde algunos países han logrado emitir políticas gubernamentales que cubren los costos para la detección y el tratamiento de la ROP, lineamientos nacionales, legislación que obliga el tamizaje de la ROP, así como sistemas para el monitoreo de datos^{44,45}.

En el año 2018, la OPS publicó la *Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad*, que incluye recomendaciones para el tamizaje de la ROP en la región e indica unos criterios de inclusión más amplios (recién nacido [RN] con BW < 2,000 g o ≤ 36 semanas con cualquier peso, que presente factores de riesgo), protegiendo así a una mayor cantidad de pacientes prematuros en riesgo de ceguera⁴⁶.

Es necesario prevenir la ceguera por ROP desde la prevención primaria, con especial énfasis en el cuidado prenatal, y la calidad del cuidado neonatal, sin descuidar la prevención secundaria, al aumentar la cobertura de los programas de detección y tratamiento oportunos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):227-32.
2. Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianny RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):209-16.
3. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) [citado el 16 de enero de 2019]. México: Secretaría de Salud.
4. The World Bank. Databank [acceso el 17 de enero de 2019]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.MKTP.CD?locations=MX>
5. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, 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*. 2005;115:e18-25.
6. Zepeda-Romero LC, Barrera-de-León JC, Camacho-Choca C, et al. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(11):1502-5.
7. Zepeda-Romero LC, Lundgren P, Gutiérrez-Padilla JA, et al. Oxygen Monitoring Reduces the Risk for Retinopathy of Prematurity in a Mexican Population. *Neonatology*. 2016;110(2):135-40.
8. Corona-Gutiérrez AA, Olivares-Ramírez A, Fajardo-Dueñas S. Factores relacionados con la falta de aplicación de glucocorticoides antenatales. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(10):587-92.
9. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, et al. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;356:1039.
10. Zepeda-Romero LC, Gilbert C. Limitations in ROP programs in 32 neonatal intensive care units in five states in Mexico. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 712624.
11. Romero LCZ, Padilla JAG, Marco A, et al. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: Need for effective programs. *J AAPOS*. 2008;12(3):225-6.
12. González, M. Entregan a Hospital Civil equipo especializado para atención de retinopatía del prematuro. Guadalajara, México. Recuperado de: <http://www.udg.mx/es/noticia/entregan-hospital-civil-equipo-especializado-para-atencion-retinopatia-prematuro>
13. Secretaría de Salud. Reforma Artículo 61 de la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación 25 de enero 2013;DCCXII (19, segunda sección):1.
14. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2015.
15. Carrión JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada Jr I. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1687-95.
16. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130-4.
17. Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico: «Prevención de la ceguera en la infancia por retinopatía del prematuro». Retinopatía del prematuro en servicios de Neonatología de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(1):69-74.
18. Bouzas L, Bauer G, Novali L, et al. Retinopathy of prematurity in the XXI century in a developing country: an emergency that should be resolved. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(6):551-8.
19. Lomuto CC, Galina L, Brussa M, et al. Epidemiology of retinopathy of prematurity in public services from Argentina during 2008. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(1):24-30.
20. Zin A, Florencio T, Fortes Filho JB, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875-83.
21. Bonotto LB, Moreira AT, Carvalho DS. Prevalence of retinopathy of prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks—screening. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(1):55-61.

22. Shinsato RN, Paccola L, Goncalves WA, et al. Frequency of retinopathy of prematurity in newborns at the Clinical Hospital, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(1):60-5.
23. Lorena SH, Brito JM. Retrospective study of preterm newborn infants at the ambulatory of specialties Jardim Peri-Peri. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(3):360-4.
24. Schumann RF, Barbosa AD, Valet CO. Incidence and severity of retinopathy of prematurity and its association with morbidity and treatments instituted at Hospital Antonio Pedro from Universidade Federal Fluminense, between 2003 and 2005. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(1):47-51.
25. Pinheiro AM, Silva WA, Bessa CG, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in University Hospital Onofre Lopes, Natal (RN)-Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(4):451-6.
26. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianny RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(1):27-32.
27. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, et al. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(3):216-20.
28. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, et al. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. *Rev Bras Oftalmol.* 2009;68(1):22-9.
29. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. 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 (Lond).* 2009;23(1):25-30.
30. Zin A, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics.* 2010;126(2):e410-7.
31. Morgues M, Henriques MT, Tohá D, et al. Sobrevida del niño menor de 1500 g en Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002;67(2):100-5.
32. Salas RN, Sanhueza LU, Maggi LC. Factores de riesgo y seguimiento clínico en prematuros menores de 1.000 gramos. *Rev Chil Pediatr.* 2006;77(6):577-88.
33. Bancalari AM, González RR, Vásquez CC, Pradenas IK. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev Chil Pediatr.* 2000;71(2).
34. Gobierno Federal. Lineamiento Técnico para el manejo de la retinopatía del recién nacido prematuro. 2008.
35. Villalobos AL, Nava CF, Pineda MS, Bernabé MP, Torres MADLF. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Rev Mex Pediatr.* 2005;72(5):221-5.
36. Garduño SS, Martínez CNC, Reséndez EFH. Incidencia de retinopatía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Mex Pediatr.* 2008;75(3):107-9.
37. Labrada Rodríguez YH, Vega Pupo C, González L, Peña Hernández Y. Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en la provincia Las Tunas. *Rev Cubana Oftalmol.* 2006;19(1).
38. García Fernández Y, Fernández Ragi RM, Rodríguez Rivero M, Pérez Moreno E. Incidencia de la retinopatía de la prematuridad. *Rev Cubana Pediatr.* 2007;79(2).
39. Sánchez ME, Andrews BJ, Karr D, Lansingh V, Winthrop KL. The Emergence of Retinopathy of Prematurity in Guatemala. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;10:1-4.
40. Zuluaga C, Llanos G, Torres J. Effects of the screening program on ROP in Cali, Colombia. *Acta Med Lituanica.* 2006;13(5):176-8.
41. Turkowsky JD, Cervantes AC, Rocha PV, et al. Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de muy bajo peso al nacer egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima. *Rev Peru Pediatr.* 2007;60(2):88-92.
42. Jarquín S, Lucía C. Correlación clínico epidemiológico de la retinopatía del prematuro, en recién nacidos pretérminos de bajo peso al nacer. Centro Nacional de Oftalmología enero del 2000-junio del 2003. Managua; 2004.
43. Flores-Santos R, Hernández-Cabrera MA, Hernández-Herrera RJ, Sepúlveda-Cañamar F. Screening for retinopathy of prematurity: results of a 7-year study of underweight newborns. *Arch Med Res.* 2007;38(4):440-3.
44. Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;39(6):322-9.
45. Hariharan L, Gilbert CE, Quinn GE, et al. Reducing Blindness from Retinopathy of Prematurity (ROP) in Argentina Through Collaboration, Advocacy and Policy Implementation. *Health Policy Plan.* 2018;33(5):654-65.
46. PAHO. Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía del prematuro. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/25>

Fisiopatología de la retinopatía del prematuro

MARCO ANTONIO DE LA FUENTE TORRES, CECILIA CASTILLO ORTIZ Y ALEJANDRA GABRIELA DE ALBA CAMPOMANES

DESARROLLO VASCULAR NORMAL DE LA RETINA

Una breve descripción del proceso de desarrollo fisiológico de la vasculatura retiniana humana es, sin duda, útil para comprender el proceso patológico que resulta por el nacimiento pretérmino y que conocemos como retinopatía del prematuro (ROP).

La principal función de la vasculatura retiniana es el soporte metabólico de las capas internas de la retina, por medio de una red de capilares que penetran la retina neuronal. Por el contrario, la capa externa de la retina, donde se encuentran los fotorreceptores, es avascular y recibe su irrigación de la coroides. La vascularización directa de la retina interna es una evolución propia de los mamíferos. En otras especies el oxígeno y otros nutrientes necesarios para la función de la retina provienen de la vasculatura vítrea. Durante el desarrollo embriológico de los humanos, se recapitula este proceso filogenético, pero, bajo condiciones normales, la vasculatura fetal vítrea (hialoidea) sufre apoptosis y regresión, para dar lugar al crecimiento de la vasculatura retiniana durante el proceso de remodelación vascular embrionario. En los humanos, la formación y regresión de la vasculatura hialoidea y la mayor parte del crecimiento de la vasculatura retiniana ocurre *in utero*. La vascularización de la retina comienza en el cuarto mes de gestación y termina al alcanzar la periferia nasal, a las 36 semanas, y la periferia temporal, alrededor de la semana 40 de gestación o un poco después (Fig. 1).

En la retina, los vasos están compuestos por células endoteliales y pericitos. Los pericitos (soportan al endotelio, suprimen la vasoproliferación, reducen la permeabilidad endotelial y juegan un papel de autorregulación vascular) aparecen hasta dos meses después del nacimiento.

El desarrollo vascular consiste en la formación de vasos, ya sea por vasculogénesis, angiogénesis, remodelación vascular o maduración de los vasos. La vasculogénesis es la formación vascular *de novo* y se basa en la migración de angioblastos (precursores de las células endoteliales), que forman cordones y vasos primitivos. La angiogénesis es la extensión de vasos existentes a través de brotes y juega un papel importante en la vascularización del sistema nervioso central, el riñón y la retina.

Vasculogénesis

Durante los primeros meses de gestación la retina permanece avascular y es la vasculatura hialoidea la que proporciona los nutrientes a la retina en desarrollo. Alrededor de la semana 13 de gestación comienza la regresión de la vasculatura hialoidea, y poco después, para las semanas 14-15, empieza la formación del plexo vascular primario, cuando las células vasculares mesenquimales primitivas, cercanas a la arteria hialoidea, emergen del anillo capilar que rodea el disco óptico y migran hacia la capa de fibras nerviosas de la retina. Estas células proliferan y se diferencian produciendo cordones sólidos endoteliales. Poco después, los primeros vasos retinianos desarrollan un lumen y forman una red vascular inmadura en la capa de fibras nerviosas de la retina (plexo primario vascular interno).

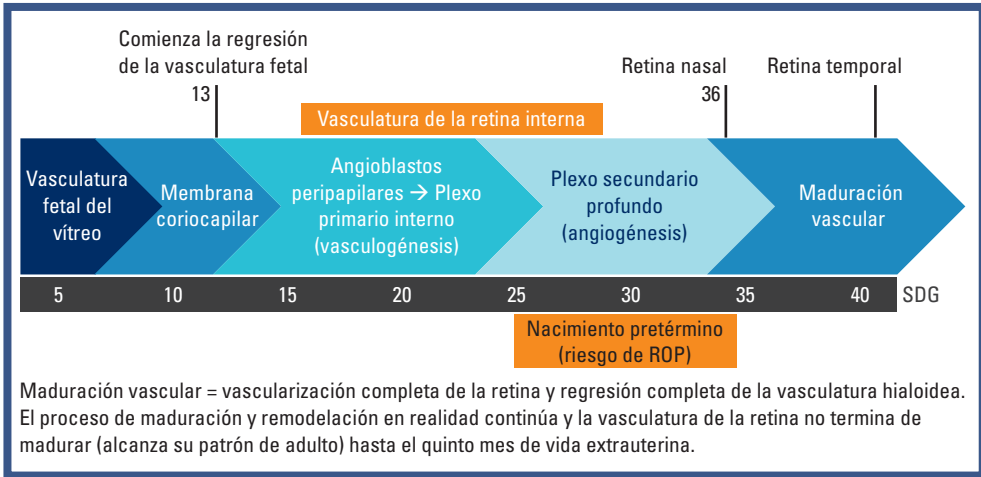


Figura 1. Desarrollo cronológico de los sistemas vasculares en el ojo humano.

Subsecuentemente se expande este plexo por angiogénesis para satisfacer las necesidades metabólicas, cada vez mayores, de la retina en desarrollo.

Angiogénesis

El proceso de angiogénesis (estimulación por factores locales de células endoteliales diferenciadas) es responsable de la propagación de la vasculatura periférica después de la semana 21 de gestación y sigue al gradiente centrífugo de maduración de las células ganglionares. Entre las semanas 25 y 26 de gestación, por medio de crecimiento angiogénico alrededor de la fovea, empieza la formación de un plexo capilar secundario profundo proveniente del plexo primario que penetra la retina para establecer dos redes laminares en ambos lados de la capa nuclear interna de la retina. Por medio de la angiogénesis se forman los vasos en las regiones peripapilar y perifoveolar, así como en la retina periférica y el plexo profundo (Fig. 1).

La angiogénesis está mediada por la relativa hipoxia tisular fisiológica, resultado de la actividad metabólica de las neuronas en la retina. El factor 1 inducido por hipoxia (HIF-1) es una proteína nuclear que actúa como un factor de transcripción para el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El VEGF regula la migración, diferenciación y proliferación de las células endoteliales. El HIF-1 es rápidamente degradado en condiciones tisulares normales; sin embargo, su degradación se prolonga en condiciones de hipoxia, lo que lleva a un aumento en su concentración. Cualquier factor posnatal que reduzca los niveles de HIF, como la hiperoxia relativa producida por oxígeno suplementario, da lugar a la reducción y retraso del crecimiento vascular de la retina mediado por angiogénesis. Al parecer, sólo los vasos formados por angiogénesis (y no aquéllos por vasculogénesis) están mediados por la expresión del VEGF.

Los astrocitos de la retina son instrumentales en la angiogénesis. También provenientes del disco óptico, estas células gliales especializadas invaden la retina, y su proliferación y migración centrífuga siempre precede a la del endotelio vascular en desarrollo. Los astrocitos expresan VEGF, que estimula el crecimiento vascular, y probablemente también proveen el sustrato de soporte físico para las células endoteliales. En respuesta al crecimiento vascular, los astrocitos reducen la expresión de VEGF y al mismo tiempo disminuyen su proliferación y migración. Esta cadena de retroalimentación bidireccional entre astrocitos y células endoteliales los estabiliza. Las células de la microglía también migran en la retina, junto a los vasos en desarrollo, y sus funciones incluyen protección inmunológica, reparación y remodelación vascular (fagocitosis).

Las células ganglionares y las células de Müller también expresan VEGF. La importancia de las células ganglionares para influir en el desarrollo vascular yace en su capacidad para detectar hipoxia, al regular la producción de factores de crecimiento vascular para empatar las demandas metabólicas de la retina neuronal.

La expresión de VEGF es más alta en la retina periférica no vascular, y por lo tanto hipóxica, comparada con la retina central perfundida, donde el oxígeno suprime la expresión de VEGF (expresión diferencial). Este gradiente de VEGF resulta en angiogénesis guiada, es decir, la migración direccional de las células endoteliales hacia el parénquima hipóxico. Alternaciones en este gradiente de VEGF causan que desaparezca la filopodia en las células endoteliales en el borde de la punta vascular, que guía su crecimiento hacia la periferia.

Las vascularización ordenada y correcta de la retina no sólo depende de esta angiogénesis guiada, sino también de mecanismos de autorregulación negativos (por expresión de receptores de VEGF en células mieloides, fotorreceptores y células del epitelio pigmentario de la retina) y maduración, en donde los vasos recién formados se diferencian del estado angiogénico a un estado inactivo, más estable. Estos vasos maduros son más resistentes a estados de hiperoxia. Sin embargo, estos vasos también pueden desestabilizarse y sufrir regresión. El proceso de diferenciación (en capilares, venas y arterias), remodelación, estabilización y regresión de los vasos de la retina es complejo y susceptible a diversos estresores en distintos momentos de su desarrollo y maduración (hipoxia, hiperoxia, estrés oxidativo, hipoperfusión, etc.).

FACTORES IMPLICADOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD

Si bien el nacimiento pretérmino en sí mismo condiciona un desarrollo vascular retiniano incompleto y anormal, con el consecuente retraso en el desarrollo fisiológico y la vasoproliferación descontrolada, existen algunos factores bioquímicos concomitantes al nacimiento prematuro y del estrés del periodo perinatal que favorecen la aparición y progresión de la ROP. Éstos pueden ser factores dependientes de oxígeno, como el VEGF y la eritropoyetina (EPO), factores producidos por el feto, como el factor de crecimiento parecido a insulina 1 (IGF-1), y factores transferidos por la madre, como los ácidos grasos.

Factor de crecimiento vascular endotelial

Como se ha descrito previamente y se profundiza en otros apartados de este capítulo, el VEGF tiene variantes y diferentes funciones. Específicamente, el VEGF 165 es regulado por las fluctuaciones de oxígeno. Se conocen al menos tres receptores para este factor, y se sabe que el receptor 2 del VEGF (VEGFR2) está implicado en la angiogénesis patológica. La sobreactivación del VEGFR2 desordena los planos de división de las células endoteliales, lo que permite que nuevas células crezcan fuera del plano de la retina hacia el vítreo, favoreciendo así la tracción fibrovascular.

Eritropoyetina

La EPO se produce en el hígado fetal y posteriormente en el riñón adulto. Su función principal es la maduración y diferenciación de eritrocitos. Se ha demostrado que los neonatos con un aumento en los glóbulos rojos absolutos tienen una mayor probabilidad de desarrollar ROP, y es posible que la administración exógena de EPO humana artificialmente sintetizada a través de tecnología con ADN recombinante contribuya a la ROP a través de un aumento de la eritropoyesis. Las funciones no eritroides de la EPO incluyen neuroprotección y regulación de la angiogénesis. La EPO también es esencial para el desarrollo normal de la retina, como lo demuestra la presencia del receptor de la EPO en la región de la reproducción celular activa en la retina en desarrollo. En respuesta a la hipoxia/isquemia, hay un aumento en la expresión del receptor de EPO. Aunque el VEGF es un mediador clave de la angiogénesis retiniana, la inhibición del VEGF en sí misma fue insuficiente para detener la neovascularización retiniana. Las investigaciones en otro factor de crecimiento sensible al oxígeno, la EPO, sugieren que ésta tiene un rol independiente en la angiogénesis retiniana distiendiendo al crecimiento vascular mediado por VEGF. En un estudio realizado en adultos con retinopatía diabética proliferativa, se concluyó que la EPO es un potente factor angiogénico inducido por isquemia. La EPO tiene un rol similar en la ROP al ser también una retinopatía hipóxica. Se ha documentado que los neonatos tratados con EPO en los primeros ocho días de edad posnatal tienen un riesgo significativamente mayor de presentar ROP; sin embargo, se desconoce si el efecto de este tratamiento es dosis-dependiente.

Factor de crecimiento parecido a insulina 1

El IGF-1 forma parte de una familia de polipéptidos implicados en el crecimiento fetal humano. Los niveles de IGF-1 que se encuentran en el suero materno y el feto continúan aumentando durante la gestación; sin embargo, en los recién nacidos prematuros existe un déficit de IGF-1 derivado de la madre en la placenta y el líquido amniótico. Se ha planteado la hipótesis de que los factores de riesgo más importantes para la ROP (edad gestacional y bajo peso al nacer) pueden correlacionarse con la pérdida de un factor bioquímico como el IGF-1, que es importante en el crecimiento y desarrollo fetal. El IGF-1 y el VEGF están íntimamente vinculados en el proceso de angiogénesis. El IGF-1 parece desempeñar un papel permisivo en el crecimiento de nuevos vasos mediado por VEGF. En el bebé prematuro, los niveles bajos de IGF-1 limitan el crecimiento de nuevos vasos. La hipoxia de la retina avascular, que se ve agravada por el oxígeno suplementario, produce un aumento de los niveles de expresión de VEGF. A medida que el bebé madura, el cuerpo comienza a producir IGF-1 endógeno, y esta elevación repentina de los niveles permite la vascularización impulsada por VEGF.

Ácidos grasos poliinsaturados

Al igual que el IGF-1, existe una concentración escasa de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en los recién nacidos prematuros, ya que pierden la transferencia masiva de AGPI en el tercer trimestre del embarazo de la madre al bebé. El AGPI ω -3 primario en la retina es el ácido docosahexaenoico, y el AGPI ω -6 primario es el ácido araquidónico, y la delicada relación entre ambos es lo que parece promover la supervivencia de células neuronales y vasculares de la retina. Se ha documentado el papel neuroprotector de los ω -3 en la fase I de la ROP. Los AGPI juegan un papel importante en la supresión de la citocina inflamatoria factor de necrosis tumoral α , que en la retina es secretada por la microglía y macrófagos. Se ha demostrado que los efectos supresores de los suplementos de AGPI ω -3 son comparables a los efectos de la terapia anti-VEGF, lo que ofrece una nueva terapia prometedora para la prevención de la ROP.

FASES DEL DESARROLLO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La ROP ocurre con mayor frecuencia en bebés prematuros con bajo peso al nacer, y al parecer existe una correlación en la severidad de la misma retinopatía en presencia de: menor peso al nacer, edad gestacional baja y asociación a diversas comorbilidades, como pueden ser, entre otras, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria y displasia broncopulmonar. Aun cuando existen diversos factores de riesgo como los ya mencionados, el factor preponderante para el desarrollo de estadios severos de ROP es la propia gravedad del bebé prematuro en las primeras semanas de vida. Los bebés prematuros más pequeños, con más comorbilidades y los más inmaduros tienen el mayor riesgo de ROP severa.

La vasculatura retiniana comienza a desarrollarse alrededor de la semana 16 de gestación y se desarrolla de manera circunferencial y anteriormente, completándose alrededor de la semana 40 de gestación.

La ROP en bebés prematuros se desarrolla en dos fases. La fase I implica el cese del crecimiento de los vasos y cierta pérdida de los vasos ya formados, impulsados por niveles de oxígeno en la sangre más altos que los niveles fisiológicos intrauterinos y la pérdida de factores de crecimiento maternos y placentarios como consecuencia del nacimiento prematuro. Esta tensión arterial de oxígeno, más alta que la existente de forma normal intrauterinamente, produce un gran aumento y «acúmulo» de oxígeno en la retina en formación ocasionado por la vasculatura coroidea mal regulada, lo que anula el estímulo de la «hipoxia fisiológica» que es requerido para generar el estímulo de la vascularización retiniana normal. La fase II se produce cuando la retina avascular se vuelve metabólicamente más activa y la hipoxia relativa, y aumentan el VEGF y la EPO; posterior a lo cual se produce la neovascularización patológica, con el potencial de tracción y desprendimiento de retina.

En los modelos animales de retinopatía inducida por oxígeno (OIR), la primera fase (hiperóxica) da como resultado vasoobliteración generalizada, seguida de vasoproliferación, cuando se retorna al aire ambiente. La ROP humana y la OIR son, por lo tanto, trastornos cualitativamente diferentes en la fase hiperóxica, ya que la obliteración de los vasos es generalizada en la OIR y el desprendimiento de retina

no se produce en la mayoría de los modelos animales, y esto último es lo que lleva a resultados desastrosos para la visión en la ROP en prematuros. Los modelos de OIR son útiles en la experimentación controlada para investigar los mecanismos de la enfermedad, pero los bebés prematuros humanos no tienen fases de retina avascular y/o vasoproliferación reproducibles. Los modelos de OIR también están limitados porque no usan animales prematuros. No obstante, las fases en los modelos de OIR pueden relacionarse con la ROP humana. La fase I se correlaciona con los estadios I y II de la ROP, mientras que la fase II se correlaciona con la ROP en estadio III con enfermedad plus (ROP grave o severa). En la ROP humana, varios autores mencionan que existe una fase adicional –la fase III–, que incluye cambios fibrovasculares con desprendimiento de retina, que se correlacionaría con los estadios IV y V.

En general, podemos mencionar que la fase I de la ROP es una «hiperoxia-cese del crecimiento vascular» y la fase II un proceso de «hipoxia-vasoproliferación patológica».

Fase I de la retinopatía del prematuro: hiperoxia-cese del crecimiento vascular retiniano

Los bebés prematuros están expuestos a una mayor tensión de oxígeno después del nacimiento que la experimentada en el útero, donde la tensión de oxígeno es de unos 30-35 mmHg –hipoxia fisiológica–. En vista de este aumento brusco y sostenido de la tensión de oxígeno, la vasculatura corioidea, con su capacidad limitada para autorregularse, «acumula o inunda» de forma importante oxígeno en la retina. En ese momento, la retina en desarrollo solamente está parcialmente vascularizada y la hiperoxia conduce a una regulación negativa de la expresión de VEGF por distintos estratos celulares, como los astrocitos, células de Müller, pericitos y células del epitelio pigmentario de la retina (EPR). La pérdida de este factor, el VEGF, de supervivencia y proliferación endotelial vascular, produce apoptosis y regresión vascular, y se combina con el cese de la angiogénesis. Como consecuencia, durante el periodo en que el prematuro recién nacido se expone a un alto nivel de oxígeno, la velocidad de formación vascular se retrasa en relación con la maduración de los elementos neuronales propios de la retina, que se produce normalmente sin afectación, ya que el desarrollo de la retina no se ve alterado por la tensión de oxígeno alta en la retina. Debido a este desbalance entre la formación vascular y la maduración de los componentes neuronales de la retina, el bebé prematuro tendrá diferentes grados de retina no vascularizada, pero metabólicamente activa, lo que proporcionará un estímulo «hipóxico masivo» para la neovascularización patológica observada en la ROP. El efecto dañino de la hiperoxia durante la fase I de la ROP y la hipoxia en la fase II contribuyen, en conjunto, a dañar la retina neurosensorial.

En la exploración clínica, el fondo ocular de un prematuro expuesto a un entorno con alto contenido de oxígeno muestra una extensión y densidad de la vascularidad retiniana limitada (fase I y estadios I y II). Ello predispone a una hipoxia retiniana significativa, debido a que la vascularización retiniana disminuida se acompaña de la degeneración de los astrocitos en la retina avascular y el daño subsiguiente de la barrera hematorretiniana, que se observa en la fase neovascular (fase II y estadio III) de la ROP.

Fase II de la retinopatía del prematuro: hipoxia-vasoproliferación patológica

Las etapas posteriores de la ROP que amenazan la visión se desarrollan debido a un desajuste entre el grado de vascularización de la retina y las demandas metabólicas de las neuronas en la retina avascular, en proceso de maduración durante el periodo de exposición hiperóxica. Las necesidades metabólicas de la retina avascular en desarrollo ya no se satisfacen con el oxígeno suministrado de forma exógena, principalmente a través de la coroides, y la retina ahora es relativamente hipóxica debido a la vascularización retardada en relación con la maduración neuronal, lo que resulta en una expresión positiva de VEGF. En consecuencia, se reanuda el crecimiento vascular (vasoproliferación patológica); sin embargo, los vasos sanguíneos son anormales, tienen fugas y pueden crecer en el vítreo, lo que amenaza a un desprendimiento de retina traccional. Los vasos patológicos que surgen durante esta segunda fase de la ROP, que crecen bajo una marcada regulación al alza de VEGF, carecen de envoltura astrocítica y una barrera hematorretiniana intacta.

BIBLIOGRAFÍA

- Anuk Ince D, Gülcan H, Hanta D, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr.* 2013;55(3):304-8.
- Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 262:77-119.
- Fruttiger M. Development of the retinal vasculature. *Angiogenesis.* 2007;10(2):77-88.
- Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012;367:2515-26.
- Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(3):257-76.
- Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol.* 2009;24(2):77-81.
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30-31:75-80.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1217-28.
- Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye.* 2014;28:814-8.
- Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellof M, et al. WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLoS One.* 2013;8(9):e73256.
- Lutty GA, McLeod DS. Development of the hyaloid, choroidal and retinal vasculatures in the fetal human eye. *Prog Retin Eye Res.* 2018;62:58-76.
- Malamas A, Chranioti A, Tsakalidis C, Dimitrakos SA, Mataftsi A. The omega-3 and retinopathy of prematurity relationship. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(2):300-5.
- Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vascular development in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:1-19.
- Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:5177-82.

Cuidado perinatal del recién nacido prematuro

MÓNICA VILLA GUILLÉN, EDITH GONZÁLEZ MORA Y ANTONIO CALDERÓN MOORE

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores retos en neonatología es mejorar los pronósticos en el recién nacido prematuro (RNP). El parto prematuro genera alteraciones del crecimiento cerebral y del desarrollo neurológico cuyo resultado son alteraciones físicas y cognitivas. Actualmente las tasas de sobrevida de estos bebés han mejorado, pero sólo ha habido una modesta mejoría en las tasas de prematuros (PT) que sobreviven sin daño neurológico y prácticamente ningún cambio en discapacidad grave. Los tratamientos actuales con probados beneficios están subutilizados.

La retinopatía del prematuro (ROP) es un problema multifactorial que se presenta en los prematuros más graves. Las intervenciones que disminuyen las comorbilidades y favorecen la estabilidad frecuentemente también disminuyen la frecuencia de la ROP. La prevención primaria de la ROP sigue siendo lo más importante, y las mejoras en el cuidado perinatal tienen el mayor potencial para disminuir cualquier grado de ROP.

Con base en evidencia, presentamos algunos de los aspectos más relevantes de la atención perinatal y sus implicaciones en los pronósticos neurológicos, incluyendo la ROP.

LUGAR DE NACIMIENTO Y REGIONALIZACIÓN

Respecto a los partos pretérmino, los recién nacidos que nacen en centros de tercer nivel, en comparación con aquéllos que son transferidos después del nacimiento, presentan una menor mortalidad, hemorragia intraventricular (HIV) y mayor sobrevida sin morbilidad, por lo cual es de suma importancia diseñar estrategias obstétrico-neonatales de regionalización prenatal^{1,2}.

ESTEROIDES PRENATALES

El uso de esteroides prenatales representa un parteaguas en la neonatología, en cuanto al extraordinario beneficio que brinda al prematuro en varias esferas a un costo muy bajo.

La revisión Cochrane de 2006³, que incluyó 21 estudios, 3,885 mujeres y 4,269 recién nacidos (RN), concluyó que el uso de esteroides prenatales no incrementa el riesgo de muerte materna, corioamnionitis ni fiebre puerperal, y por otro lado en el RNP disminuye significativamente el número de muertes, HIV/periventricular (PV), enterocolitis necrosante (ECN), soporte respiratorio y admisión a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), así como de sepsis a las 48 h. Desde el punto de vista del impacto en el neurodesarrollo, destaca la disminución en un 46% de HIV/PV de cualquier grado (RR: 0.54; IC 95%: 0.43-0.69) y una tendencia a menor retraso en el neurodesarrollo y parálisis cerebral a los tres años de vida (RR: 0.49; IC 95%: 0.24-1.00). En 1998, Higgins, et al. encontraron también una reducción en las lesiones de sustancia blanca y ROP⁴.

La recomendación actual es en menores de 24.0-33.6 semanas y amenaza de parto pretérmino. Una revisión sistemática y metaanálisis demostró beneficios (disminución de muerte al egreso) en 3,626 prematuros menores de 24 semanas⁵ y otro estudio multicéntrico en pretérminos tardíos encontró una disminución en la morbilidad respiratoria⁶.

LA HORA DORADA DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

La «hora dorada» es un término en la reanimación cardiovascular de la medicina de emergencia del adulto y se trasladó al RN, con énfasis en el RNP de menos de 32 semanas, con la finalidad de tener directrices basadas en la evidencia, que normaran las prácticas durante la primera hora de vida, centradas en el manejo prenatal, la reanimación y la estabilización en la sala de partos, para disminuir y/o modificar la morbilidad, especialmente la hipotermia, hipoglucemia, HIV, displasia broncopulmonar (DBP) y ROP.

Antes del parto:

- Conocer la historia prenatal y morbilidad materna, especialmente infecciones en las dos semanas previas, edad gestacional y peso estimado del feto, y de acuerdo a ello referir a un centro especializado para recibir la mejor atención.
- Conocimiento del caso por parte de ginecólogos/perinatólogos y pediatras/neonatólogos, así como del personal de enfermería de la sala de partos y terapia intensiva neonatal, para contar con todo lo necesario para la atención del recién nacido⁷.
- Informar a los padres de los pasos a seguir y las posibles complicaciones, resolver dudas y solicitud de consentimiento informado para los posibles procedimientos.
- Todo embarazo de prematuro extremo deberá, en la medida de lo posible, tener un esquema de maduración pulmonar, idealmente betametasona, y neuroprotección con sulfato de magnesio⁸.
- Reanimación neonatal de acuerdo al Programa Nacional de Reanimación Neonatal: el equipo que atenderá el nacimiento deberá ser experto en reanimación de prematuros extremos y tener habilidades para todas las posibles intervenciones.
- Sala de partos:
- Retraso en la ligadura del cordón umbilical si no requiere reanimación; según la guía *International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)* (2015), se sugiere ligarlo después de 60 s⁹.
- Otra conducta más reciente es la ordeña de 20 cm del cordón umbilical en 2 s, por tres ocasiones, antes de la ligadura (el neonato se sostiene bajo el nivel de la placenta). Esto no se recomendaba en menores de 29 semanas; sin embargo, Shirk, et al. reportaron recientemente, en un estudio controlado, aleatorio y no ciego en prematuros de 23 a 34 semanas, efectos similares en las concentraciones neonatales de hematocrito y la necesidad de transfusiones¹⁰. Ambas conductas han reportado mejoría de la presión arterial media y valores de hemoglobina en la admisión a terapia intensiva neonatal, menor número de transfusiones por anemia (RR: 0.44; IC 95%: 0.26-0.75), menor número de casos de HIV/PV (RR: 0.49; IC 95%: 0.29-0.82) y menos riesgo de ECN (RR: 0.30; IC 95%: 0.19-0.80), en comparación con la ligadura temprana del cordón umbilical. La ordeña del cordón umbilical se recomienda en aquellos pacientes que requieren reanimación, ya que sólo llevará unos segundos.
- Prevención de la hipotermia: en un metaanálisis de Cochrane de 2010 y las guías de reanimación de 2015 se reportan la importancia y el beneficio de colocar al RNP con menos de 28 semanas en bolsas de plástico sin secarlo (grado de recomendación A) y bajo una fuente de calor radiante, y posteriormente transportarlo y mantenerlo en una incubadora de doble pared y humedad del 70 al 80%, gases calientes y humidificados¹¹. Método canguro piel con piel en cuanto sea posible.
- Soporte cardiovascular: mantener la perfusión y la presión arterial normales, administrar líquidos de acuerdo al peso y días de vida, y detectar el choque en fase compensatoria. La medición de lactato en los gases sanguíneos se utiliza como biomarcador para diagnosticar y evaluar la gravedad de la hipoperfusión sistémica y detectar un neonato chocado normotenso en la primera hora de vida.
- Soporte respiratorio: iniciar reanimación con oxígeno al 21% en RN a término y al 21-30% en RNP. Vigilar la saturación según las guías de reanimación. La meta inmediata es proporcionar el soporte

respiratorio necesario para lograr una capacidad residual funcional, volumen corriente (4-6 ml/kg) y ventilación minuto adecuada, así como evitar la apnea y el uso de ventilación invasiva. Insuflación sostenida (para mejorar el reclutamiento alveolar en prematuros extremos)¹², usar oxígeno humidificado, presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) nasal en la sala de expulsión, resucitación con pieza en «T», administrar surfactante de preferencia técnica INSURE (terapia surfactante con técnica mínimamente invasiva) o rescate temprano.

- Prevención de las infecciones, con manejo estricto de métodos asépticos durante los procedimientos: inserción de catéteres, instilación de surfactante, preparación de la nutrición parenteral. Si hay indicación de antibiótico, aplicarlo en la primera hora¹³.
- Favorecer una adecuada nutrición: nutrición parenteral total, nutrición enteral con leche materna o de donante, prevenir la hipoglucemia, iniciar líquidos parenterales si la vía enteral no se puede llevar a cabo, insertar catéter umbilical.
- Registrar todos los datos: reanimación, peso al nacer, oximetría de pulso, temperatura axilar al llegar a la terapia neonatal, tiempo de instilación de surfactante, cateterización umbilical, posición del tubo endotraqueal, sonda de alimentación, etc.

En diversos estudios que evaluaron el concepto de hora dorada en los RNP se mostró que, al cumplirse los parámetros dentro de esa hora, existe una marcada reducción de la hipotermia, hipoglucemia, HIV, DBP y ROP, lo que muestra un impacto positivo en la sobrevida y morbilidad de los RNP¹⁴.

TERMORREGULACIÓN

El soporte y la regulación de la temperatura corporal en el recién nacido constituyen un punto central en su cuidado, y son el resultado del equilibrio entre la pérdida de calor, incrementada por la inmadurez, y la producción de calor mediante la termogénesis de grasa parda y el metabolismo corporal. Al ser la termorregulación inefectiva, sobre todo en el RNP, ésta depende en gran medida de la temperatura ambiental¹⁵.

La hipotermia (temperatura < 36.5 °C) condiciona un aumento en el consumo de oxígeno por aumento del gasto energético, lo que ocasiona que, cuando un RN ingresa a la UCIN, por cada grado por debajo de 36 °C aumente la mortalidad en un 28%¹⁶.

Existen dos revisiones sistemáticas de Cochrane en las cuales se identificó cierta reducción de la mortalidad mediante el control estricto de la temperatura y el uso de técnicas para disminuir las pérdidas de calor en los RNP (mamá canguro)^{17,18}.

Debido a esto, adquiere vital importancia la termorregulación en los RN, sobre todo en los prematuros, lo cual contribuirá a disminuir el consumo de oxígeno y la exposición a concentraciones elevadas de oxígeno, y a evitar el daño en la retina.

OXÍGENO Y RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Generalmente los RNP necesitan soporte respiratorio debido al desarrollo pulmonar inmaduro, por lo que requieren de oxígeno suplementario, entre otros manejos, para mantener una adecuada oxigenación. El oxígeno es un medicamento con potenciales efectos dañinos, principalmente a nivel de los ojos, pulmones y cerebro.

En la década de 1970 la medición transcutánea de oximetría de pulso permitió la monitorización de la saturación de oxígeno (SpO₂), con la que se buscaba establecer el balance entre la necesidad de cumplir con las demandas de energía y, al mismo tiempo, intentar evitar el daño del oxígeno por estrés oxidativo.

En varios reportes se ha demostrado que el uso restringido de oxígeno está claramente asociado a un descenso en los casos de ROP. En 2003, Chow, et al., usando una política de uso de oxígeno en la que la SpO₂ se estableció en el 85-95% en mayores de 32 semanas y en el 85-93% en menores de 32 semanas, demostraron en el periodo de 1997 a 2001 un descenso de ROP III y IV del 12.5 al 2.5%, significativamente menor cuando se comparó con los resultados de la *Vermont Oxford Network*¹⁹.

En México, Zepeda, et al. reportaron en 2016²⁰ los resultados comparativos de dos cohortes. La cohorte Winrop (Winrop usa la ganancia de peso semanal para identificar a los bebés en riesgo de desarrollar ROP tipo I) de los años 2005 a 2010, en la que la mayoría de los recién nacidos alcanzaban saturaciones hasta del 100%, se comparó con la cohorte Winrop 2012-2014, con implementación del monitoreo de la suplementación de oxígeno, mejora en el equipo y capacitación al personal. La ROP tipo I disminuyó del 51 al 11.8%, por lo que los autores concluyen que la monitorización de oxígeno reduce el riesgo de ROP.

Las políticas de SpO₂ varían en las diferentes unidades neonatales. Para prematuros en general, la Academia Americana de Pediatría (AAP) de 2007 recomienda una SpO₂ del 85-95%²¹, mientras que las guías europeas de 2010 del 85-93% (límite superior al 95%)²².

Recientemente, en varios estudios aleatorizados se ha aportado evidencia adicional al comparar diferentes saturaciones objetivo en prematuros menores de 28 semanas; sin embargo, hasta el momento, y después de 70 años, no existe un consenso acerca de la saturación ideal en este grupo de pacientes.

Los estudios de oxígeno incluidos en el NeOProm (Metaanálisis Prospectivo de Oxigenación Neonatal) en este grupo de edad gestacional, y que incluye a casi 5,000 pacientes, son:

- SUPPORT (*Surfactant Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial*)-NICHD, de EE.UU.²³.
- COT (*Canadian Oxygenation Trial*), de Canadá e internacional²⁴.
- BOOST II (*Benefits of Oxygen Saturation Targeting*), del Reino Unido²⁵.
- BOOST II, de Australia²⁵.
- BOOST II, de Nueva Zelanda²⁵.

La metodología que se empleó en todos ellos es la que se conoce como PICOT:

- P – Pacientes: prematuros de 23.0-27.6 semanas de edad de gestación.
- I – Intervención: SpO₂ del 85-89%.
- C – Comparación: SpO₂ del 91-95%.
- O – *Outcome* (resultado): muerte o discapacidad. La ROP y otras alteraciones visuales fueron los desenlaces secundarios más importantes.
- T – Tiempo: 18-24 meses de edad corregida.

Alrededor de estos cinco estudios se han realizado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis. Los resultados del metaanálisis publicado en *JAMA* de 2015, con 4,965 pacientes incluidos, revelaron que una SpO₂ baja (85-89%) se asoció significativamente con mayor mortalidad y menos ECN y ROP²⁶. Los resultados de la revisión sistemática de Cochrane de 2017²⁷, con calidad de evidencia GRADE moderada-alta y que incluyó los principales desenlaces publicados y no publicados de los cinco estudios NeOProm y del metaanálisis prospectivo publicado recientemente²⁸, que incluyó a los mismos estudios, se presentan en la tabla 1. Conviene destacar que el desenlace primario en ambas publicaciones (muerte o discapacidad a los 18-24 meses de edad corregida) fue similar en ambos grupos (SpO₂ alta y SpO₂ baja). En cuanto a los desenlaces secundarios, en algunos casos favorece al grupo de SpO₂ alta y en otros al de la SpO₂ baja, y no hay diferencias respecto a la discapacidad visual grave o ceguera. La mayor preocupación se centra en un incremento de la mortalidad asociado a SpO₂ bajas.

El mecanismo por el cual se ha incrementado el número de muertes no está claro, pero puede haberse debido a hipoxia tisular. Particularmente, en un análisis *post hoc* del estudio SUPPORT se encontró una mayor mortalidad en el grupo de pequeños para edad gestacional con SpO₂ baja²⁹, grupo especialmente vulnerable a bajas saturaciones de oxígeno dada su propensión a desarrollar hipertensión pulmonar y DBP en asociación con otras comorbilidades.

El rango de SpO₂ ideal para los prematuros extremos es probablemente paciente-específico y dinámico.

Con base en la evidencia disponible y en espera del metaanálisis individual por paciente de NeOProm, las recomendaciones para el uso de oxígeno se presentan en la tabla 2.

Los sistemas de ajuste automático de la FiO₂ están siendo estudiados actualmente, y en general resultan en mejor apego al rango de saturación objetivo que los ajustes manuales, pero incluso con este sistema no se alcanza más del 70-80% dentro del rango de saturación y los beneficios clínicos hasta el momento no han sido demostrados³⁰.

Tabla 1. Comparación de SpO₂ baja (85-89%) versus SpO₂ alta (90-95%) de dos publicaciones que incluyeron los cinco estudios de la colaboración NeOProm

		Revisión Cochrane de 2017 ²⁵	Metaanálisis prospectivo de 2018 ²⁶
Desenlace primario	Sin diferencias entre los grupos de SpO ₂ alta y baja	Muerte o discapacidad grave a los 18-24 meses de edad corregida: sin diferencias (RR: 1.16; IC 95%: 1.03-1.31)	Muerte o discapacidad a 18-24 meses de edad corregida: sin diferencias (RR: 1.04; IC 95%: 0.98-1.09; p = 0.21)
Desenlaces secundarios	A favor de SpO ₂ baja (85-89%)	Menor tasa de tratamiento para la ROP	Menor tasa de tratamiento para la ROP Menor necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida
	A favor de SpO ₂ alta (90-95%)	Menor mortalidad al egreso y a los 18-24 meses de edad corregida Menor ECN	Menor muerte antes de las 36 semanas de edad corregida Menor muerte a los 18-24 meses de edad corregida Menor ECN grave (que requirió cirugía) Menor PCA que requiere tratamiento quirúrgico
	Resultados sin diferencia significativa	Ceguera, sordera grave, PCI	Deficiencia visual grave

NeOProm: *Neonatal Oxygen Prospective Meta-analysis*; ECN: enterocolitis necrosante; PCA: persistencia de conducto arterioso; PCI: parálisis cerebral infantil.

Tabla 2. Recomendaciones de uso de oxígeno en RNP

	Sala de partos	UCIN	Alarma límite superior [‡]	Alarma límite inferior [‡]
Prematuros < 35 semanas	30%*			
Pacientes < 28 semanas		90-95% [†]	96%	89%
Pacientes ≥ 28 semanas [§]		88-95%	96%	86%

*Ajustar para obtener SpO₂ preductal de acuerdo al objetivo en reanimación neonatal⁶⁰.

[†]Puede ser más seguro que un 85-89% (guías europeas: 90-94%). El rango ideal aún no se conoce.

[‡]Es importante aclarar que las recomendaciones de límite en las alarmas son opiniones de expertos, porque éstas no se han analizado en lugar de estudiado en estudios controlados y aleatorizados.

[§]Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de 2016 para prematuros más grandes en países de medianos y bajos recursos⁶¹.

CAFEÍNA

El citrato de cafeína es uno de los medicamentos más utilizados en las UCIN debido a su acción en el bloqueo de los receptores de adenosina, lo cual aumenta el esfuerzo respiratorio de los recién nacidos, sobre todo de los prematuros, reduciendo la incidencia de apneas³¹.

Las indicaciones absolutas para el uso de citrato de cafeína son: RNP con menos de 28 semanas de gestación (SDG) o peso < 1,250 g y RN con más de 28 SDG con presencia de apneas^{32,33}. Su uso se ha relacionado con beneficios significativos en los recién nacidos, como tratamiento de la apnea del prematuro, facilita la extubación y disminuye los días de soporte ventilatorio y de uso de oxígeno³⁴. También reduce la incidencia de la DBP, disminuye la necesidad de tratamiento del conducto arterioso y la gravedad de la ROP y mejora la función motora gruesa a los cinco años de edad³⁵.

A principios del siglo **XXI** la eficacia respiratoria del uso de cafeína fue evidente; sin embargo, la seguridad en su uso y los efectos en el neurodesarrollo fueron motivos para que en el año 2006 se realizara, por parte de Schmidt, et al., un ensayo clínico controlado (*CAP trial*) con 1,000 pacientes sobre los efectos a largo plazo del uso de cafeína para el tratamiento de la apnea del prematuro. Los resultados más relevantes previos al egreso a domicilio en estos RN fueron: disminución de la incidencia de DBP del 36% (OR: 0.64; IC 95%: 0.52-0.78; $p < 0.01$), y disminución de la necesidad de cierre farmacológico del conducto arterioso del 33% y de cierre quirúrgico en el 71%³⁶.

En el seguimiento realizado entre los 18 y 21 meses de edad corregida se encontró una disminución del 21% en muerte o discapacidad (OR: 0.79; IC 95%: 0.65-0.96; $p = 0.008$), así como una disminución del 39% en ROP grave (estadios III o IV, unilateral o bilateral), o la necesidad de crioterapia o láser en alguno de los dos ojos (OR: 0.61; IC 95%: 0.42-0.89; $p = 0.01$)³⁶.

El efecto terapéutico de la cafeína también se estudió en modelos animales, y se encontró como posibles acciones en el control que ejerce sobre los factores angiogénicos subunidad α del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1 α) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)³⁷, reduciendo la vasoobliteración en la fase hiperóxica y la neovascularización en la fase hipóxica de la ROP³⁸.

Fue así como el *CAP trial* evidenció la eficacia y la seguridad del uso de la cafeína, por lo que se decidió continuar el estudio original con seguimiento a los 5 y 11 años. Los resultados fueron una mejoría en la función motora gruesa en un 34%³⁹ y una mejoría en la coordinación motora fina e integración visuomotora y espacial⁴⁰, respectivamente.

En diversos estudios se han identificado cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en el tamaño de diversas estructuras cerebrales con el uso de cafeína, aunque sin encontrar una relación directa de estos cambios en el desarrollo neurológico, por lo que el uso de cafeína a muy largo plazo presenta un amplio rango de seguridad y hasta la fecha no existen efectos adversos graves relacionados con su uso⁴¹.

En la actualidad se encuentra en curso un ensayo clínico, realizado por J. Aranda (SPIPRO), sobre el uso de cafeína y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para disminuir la ROP, con el cual se esperan obtener resultados favorables para la prevención de esta entidad.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina es un factor de crecimiento regulado por oxígeno con actividad angiogénica similar al VEGF. La eritropoyetina recombinante humana (rhEpo) se ha utilizado en los prematuros para prevenir la anemia, y al parecer también tiene efectos de neuroprotección.

En algunas publicaciones se ha asociado su uso de forma temprana (0 a 7 días) con el desarrollo de ROP; sin embargo, en una revisión sistemática y metaanálisis recientes no se encontraron efectos en la ROP con la administración de rhEpo⁴². Se requieren más estudios para establecer con certeza la asociación o no con la ROP.

MANEJO DEL DOLOR

En general se calcula que se realizan 10-14 procedimientos dolorosos al día en el RN, y en el caso de RN muy graves y prematuros hasta 700 procedimientos durante su estancia hospitalaria⁴³. El

estímulo doloroso, de forma individual o acumulada, puede resultar en muerte o pobre desarrollo neurológico, entre otras complicaciones, y actualmente se considera el quinto signo vital. Las unidades neonatales deben establecer un programa de control del dolor que incluya: evaluación rutinaria del dolor, disminución de los procedimientos dolorosos, prevención o tratamiento del dolor agudo, anticipación y tratamiento del dolor postoperatorio y evitar el dolor o estrés repetitivos o prolongados durante los cuidados neonatales⁴⁴.

CONTROL DE LAS INFECCIONES

La sepsis como factor de riesgo para la ROP se establece por la generación de una respuesta inflamatoria sistémica y posiblemente una alteración en la producción del VEGF que altera la neovascularización de la retina. Los niños de madres con corioamnionitis histológica y de madres con corioamnionitis clínica y leucocitosis tuvieron tasas más altas de ROP, en comparación con aquéllos cuyas madres no tenían signos de inflamación. En consecuencia, la inflamación sistémica materna también puede contribuir al desarrollo de la ROP en el RNP al disminuir los niveles de IGF-1, ya que éstos se relacionan inversamente con la severidad de la ROP^{45,46}.

Lee, et al. realizaron estudios epidemiológicos en tres diferentes poblaciones de pacientes que apoyaron la hipótesis de que la inflamación sistémica prenatal, perinatal y posnatal es un factor de riesgo para la ROP, más allá de la inmadurez y la hiperoxemia⁴⁷.

En la Red Nacional de Israel se encontró asociación entre sepsis temprana y ROP grave (OR: 2.04; IC 95%: 1.32-3.16)⁴⁸, y en un estudio de casos y controles en Boston la sepsis fue el principal factor asociado a la ROP a edades gestacionales mayores⁴⁹.

En neonatos con menos de 1,500 g de peso, la infección micótica sanguínea es la tercera causa de infección de comienzo tardío (12.2%), superada por las infecciones por estafilococo *epidermidis* y *aureus*, con una mortalidad del 11.4 al 44%. Aun con un tratamiento apropiado, es frecuente la candidiasis invasiva, que lleva a estancias hospitalarias prolongadas, aparición de secuelas y muerte; también se ha relacionado con coriorretinitis y ROP⁵⁰.

Se sabe que *Candida* interactúa con las células endoteliales vasculares a través de múltiples mecanismos, entre los que destaca la liberación de citocinas proinflamatorias, que lesionan los vasos sanguíneos retinianos. La sepsis por *Candida* se ha asociado con mayor severidad de la ROP, así como con la necesidad de terapia quirúrgica para la ROP avanzada⁵¹. En seis estudios revisados, la infección por *Candida* se encontró fuertemente relacionada con la ROP⁵².

Según un reporte de Davis, et al. en 2016⁵⁴, implementar paquetes para el manejo de catéteres centrales y reforzar las técnicas de inserción, mantenimiento y momento de retiro disminuye las infecciones en más del 67%⁵³ y puede mejorar el pronóstico cognitivo a dos años.

El control de los antibióticos, limitar el uso de esteroides posnatales, un inicio temprano de la alimentación con leche humana y la higiene de manos son estrategias costo-efectivas para reducir la sepsis tardía⁵³.

La profilaxis con fluconazol en poblaciones de riesgo ha demostrado reducir la candidiasis invasiva⁵³.

NUTRICIÓN

La lactancia tiene un efecto protector sobre la incidencia de la ROP en prematuros alimentados con leche materna del 41%, en comparación con el 63.5% en los alimentados con fórmula⁵⁵.

También se ha informado de menor incidencia de desprendimiento de retina a mayor leche materna recibida en recién nacidos de menos de 1,000 g de peso⁵⁶. En un análisis *post hoc*, presentado en Baltimore el año 2009, en prematuros con suplemento de lactoferrina para reducir la infección, se halló que los niños con lactancia materna exclusiva presentaban una incidencia de ROP del 3.5% (enfermedad umbral del 1.3%), mientras que con fórmula exclusiva del 15.8% (12% de enfermedad umbral). La incidencia y la gravedad de la ROP se asociaron inversamente con la cantidad de leche materna recibida⁵⁷.

Se ha documentado IGF-1 y VEGF en la leche materna, y en mayor concentración en la leche de madre de pretérmino que en la de término. El inositol y el ácido docosahexaenoico (DHA) también se hallan

en la leche materna. Probablemente éstos y otros factores biológicos de la leche materna se suman para conferir protección en la incidencia y gravedad de la ROP⁵⁸.

Lactoferrina

En una revisión sistemática publicada en 2017 se demostró una disminución de sepsis tardía, infección fúngica invasiva, ECN y ECN y/o muerte. El papel de la lactoferrina en la prevención de la mortalidad, DBP y ROP no fue concluyente, por lo que se requieren más estudios para contestar estas preguntas⁵⁹.

PROGRAMA CANGURO

El método «madre canguro» se define como el contacto piel a piel entre una madre y su recién nacido, y se fundamenta en el protagonismo de la madre capaz de brindar a su bebé calor humano, amor y lactancia materna exclusiva, y garantizarle no sólo beneficios nutricionales, sino también inmunológicos y afectivos.

En una revisión de estudios del Programa Madre Canguro (PMC), de acuerdo a la metodología del Grupo Cochrane de Neonatología, se incluyeron 21 estudios con 3,042 lactantes: 19 estudios evaluaron el PMC en bebés con bajo peso al nacer después de la estabilización, uno evaluó el PMC en bebés con bajo peso al nacer antes de la estabilización y otro comparó el PMC de inicio temprano con el PMC de inicio tardío en bebés con peso bajo relativamente estables. Además, 16 estudios evaluaron el PMC intermitente y 5 el PMC continuo¹⁸.

Los resultados arrojaron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad (RR: 0.60; IC 95%: 0.39-0.92), infección nosocomial/sepsis (RR: 0.35; IC 95%: 0.22-0.54) e hipotermia (RR: 0.28; IC 95%: 0.16-0.49).

Los bebés en PMC obtuvieron un mayor incremento de peso (diferencia media [DM]: 4.1 g/día; IC 95%: 2.3-5.9), mayor longitud (DM: 0.21 cm/semana; IC 95%: 0.03-0.38) y mayor perímetro cefálico (DM: 0.14 cm/semana; IC 95%: 0.06-0.22).

BIBLIOGRAFÍA

1. Marlow N, Bennett C, Draper ES, et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F181-8.
2. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:F403-7.
3. Roberts D, Dalziel S. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
4. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):601-5.
5. Park CK, Isayama T, McDonald S. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):715-25.
6. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-20.
7. Wyckoff MH. Initial resuscitation and stabilization of the periviable neonate: the Golden-Hour approach. *Semin Perinatol.* 2014;38(1):12-6.
8. Sweet D, Carnielli V, Griesen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 Update. *Neonatology.* 2013;103:353-68.
9. Jelin AC, Zlatnik MG, Kuppermann M, et al. Clamp late and maintain perfusion (CLAMP) policy: delayed cord clamping in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1705-9.
10. Shirk SK, Manolis SA, Lambers DS, Smith KL. Delayed Clamping Versus Milking of Umbilical Cord in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2019. [Epub ahead of print]
11. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;3:CD004210.
12. Lista G, Boni L, Scopesi F, et al. Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2015;135(2):e457-64.
13. Sharma D, Kumar C, Pandita A, et al. Bacteriological profile and clinical predictors of ESBL neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):567-70.
14. Reynolds RD, Pilcher J, Ring A, et al. The Golden Hour: care of the LBW infant during the first hour of life one unit's experience. *Neonatal Netw NN.* 2009;28(4):255-8.
15. Ringer SA. Core Concepts: Thermoregulation in the Newborn Part I: Basic Mechanisms. *NeoReviews.* 2013;14(4):e161-7.

16. Roychoudhury S, Yusuf K. Thermoregulation: Advances in Preterm Infants. *NeoReviews*. 2017;18(12):e692-702.
17. Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36°C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001074.
18. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD002771.
19. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339-45.
20. Zepeda-Romero LC, Lundgren P, Gutiérrez-Padilla JA, et al. Oxygen Monitoring Reduces the Risk for Retinopathy of Prematurity in a Mexican Population. *Neonatology*. 2016;110(2):135-40.
21. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists, March of Dimes Birth Research Foundation. Guidelines for Perinatal Care. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2007.
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010;97(4):402-17.
23. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959-69.
24. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(20):2111-20.
25. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104.
26. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):332-40.
27. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):CD011190.
28. Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*. 2018;319(21):2190-201.
29. Walsh MC, Di Fiore JM, Martin RJ, et al. Association of oxygen target and growth status with increased mortality in small for gestational age infants: Further analysis of the Surfactant Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized trial. *JAMA Pediatr*. 2016;170:292-4.
30. Poets CF, Franz AR. Automated FIO₂ control: nice to have, or an essential addition to neonatal intensive care? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F5-6.
31. Eichenwald EC, AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):e2015375.
32. Kesavan K, Parga J. Apnea of Prematurity: Current Practices and Future Directions. *NeoReviews*. 2017;18(3):e149-160.
33. Henderson-Smith DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000273.
34. Hand I, Zaghloul N, Barash L, et al. Timing of Caffeine Therapy and Neonatal Outcomes in Preterm Infants: A Retrospective Study. *Int J Pediatr*. 2016;2016:9478204.
35. Dobson NR, Hunt CE. Pharmacology Review: Caffeine Use in Neonates: Indications, Pharmacokinetics, Clinical Effects, Outcomes. *NeoReviews*. 2013;14:e540.
36. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2112-21.
37. Chen JF, Zhang S, Zhou R, et al. Adenosine receptors and caffeine in retinopathy of prematurity. *Mol Aspects Med*. 2017;55:118-25.
38. Endesfelder S, Weichelt U, Strauss E, et al. Neuroprotection by Caffeine in Hyperoxia-Induced Neonatal Brain Injury. *J Mol Sci*. 2017;18(1):187.
39. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival Without Disability to Age 5 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *JAMA*. 2012;307(3):275-82.
40. Schmidt B, Robin RS, Anderson PJ, et al. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):564-72.
41. Mürner-Lavanchy IM, Doyle LW, Schmidt B, et al. Neurobehavioral Outcomes 11 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. May. 2018;141(5):e20174047.
42. Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(4).
43. Khurana S, Whit Hall R, Anand KJS. Treatment of Pain and Stress in the Neonate. *NeoReviews*. 2005;6(2):e76-86.
44. American Academy of Pediatrics, Committee on fetus and newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and management of procedural pain in the neonate: An update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e201154271.
45. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:1032-5.
46. Moscuzza F, Belcari F, Nardini V, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:319-23.
47. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):26-9.
48. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B; Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):e736-40.
49. Chen M, Citil A, McCabe F, et al. Infection, Oxygen, and immaturity: Interacting Risk Factors for Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*. 2011;99:125-32.
50. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):654-7.
51. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;26:23-30.
52. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol*. 2008;28(1):61-6.

53. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014;68(Suppl 1):S24-32.
54. Davis J, Odd D, Jary S, et al. The impact of a sepsis quality improvement project on neurodisability rates in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F562-4.
55. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol.* 2001;21(6):356-62.
56. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatrics Int.* 2007;49(6):894-7.
57. Manzoni P, Lista G, Messner H, et al. Fresh maternal milk feeding prevents retinopathy of prematurity: data from two multicenter, randomized, placebo-controlled trials in preterm VLBW Neonates. *Resumen del Congreso PAS 2009; Baltimore* 2155.2.
58. Mena NP, Díaz CM. Factores nutricionales en la retinopatía del prematuro. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(1):42-8.
59. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Role of lactoferrin in neonatal care: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(16):1920-32.
60. Wyckoff MH, Chair, Aziz CK, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. 2015;132:S543-60.
61. Graham H, Tosif S, Gray A, Qazi S, Campbell K, Peel D, McPake B, Duke T. Providing oxygen to children in hospitals: a realist review. *Bulletin of the World Health Organization.* 2017;95:288-302.

Cuidados neonatales antes, durante y después del tratamiento de la retinopatía del prematuro

MANUEL CÁZAREZ ORTIZ Y ALICIA ELIZABETH ROBLEDÓ GALVÁN

Debido al incremento de la incidencia de la retinopatía del recién nacido prematuro (ROP), derivada del aumento de las tasas de sobrevivencia de los recién nacidos de peso bajo (< 1,500 g) y extremadamente bajo (< 1,000 g) en países desarrollados, con un incremento todavía más creciente en países subdesarrollados, se han tenido que reorientar los recursos tecnológicos y humanos para su atención. En el ISSSTE esto ha sido una constante en los últimos años, de tal manera que la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, que ha sido pionera en la atención de los recién nacidos desde la década de 1970, no ha podido ser menos en la detección oportuna y tratamiento de la ROP¹. Algunas unidades neonatológicas nos refieren a aquellos lactantes diagnosticados y tratados en los que el problema no se resuelve o incluso empeora evolucionando a estadios más avanzados. Múltiples investigaciones han demostrado que la población de recién nacidos más vulnerable con un peso inferior a 1,250 g tiene una incidencia del 68%² y dentro de los factores de riesgo, además de la prematuridad, el uso de oxígeno suplementario, las transfusiones sanguíneas, el choque, la sepsis neonatal, la persistencia del conducto arterioso, las hemorragias intraventriculares, la enterocolitis necrotizante, el barotrauma, las apneas persistentes y las atelectasias pulmonares son el común denominador de nuestra población.

Los protocolos estandarizados a nivel mundial en relación con el uso racional de oxígeno suplementario desde el momento de la reanimación en la sala de partos pretenden no sólo evitar el daño al pulmón del neonato en desarrollo (que a la postre uso prolongado de oxígeno)^{3,4}, que requiere el uso prolongado del oxígeno, sino también que se acorten los periodos de exposición a concentraciones altas de oxígeno y, por lo tanto, se disminuya el riesgo para la ROP. La racionalización del uso de oxígeno desde la reanimación recomienda concentraciones iniciales no mayores del 21% en prematuros de 29 semanas de edad gestacional o más, en tanto que en menores de 29 semanas se aconsejan concentraciones iniciales del 30% con ascensos o descensos progresivos según la respuesta y hasta lograr saturaciones a los 10 min de entre el 85 y el 95%⁵. Una vez en la UCIN, se presentan numerosos desafíos para el personal médico y de enfermería; sin embargo, independientemente de la problemática clínica de cada uno de los RN prematuros, su abordaje implica la determinación inmediata y continua de sus constantes vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial (Ta) sistólica, diastólica y media, saturación de oxígeno y temperatura. Asimismo, resulta trascendental conocer de inmediato la glucemia capilar, la hemoglobina, el hematocrito y el resto de los componentes de la gasometría para normar la conducta inicial que a la postre redundarán en una mejor adaptación al ambiente extrauterino, de por sí ya traumático, pero necesario para cualquier recién nacido. Dadas las múltiples entidades clínicas con las cuales pueden cursar muchos niños en una UCIN, especialmente la población de recién nacidos (RN) prematuros, es muy importante conocer su historia clínica perinatal para integrar a la brevedad cualquier diagnóstico, ya que su abordaje temprano y asertivo permite resolver los problemas tempranamente y, por lo tanto, evitar su avance a estadios más avanzados, así como sus complicaciones y secuelas. El balance hídrico, metabólico y hematológico prevé la resolución en un tiempo

prudente de un síndrome de distrés respiratorio (SDR) tipo I o II, cerrar farmacológica o quirúrgicamente un conducto arterioso persistente que se haya sobrepuesto en la evolución de los prematuros extremos con SDR, procurar una inmunonutrición óptima y vigilar continuamente el canal epidemiológico de las infecciones nosocomiales, amén de estar atentos a todos los protocolos tendientes a evitar este tipo de infecciones y sus complicaciones. Es muy probable que en algún momento de su evolución requieran concentraciones adicionales de oxígeno, por lo que el personal médico y el de enfermería estarán sensibilizados ante la problemática de las complicaciones de las sobredosis de oxígeno manteniendo las saturaciones de O_2 entre el 88 y el 93 o 94%, bajo estricta monitorización. Mantener permeable la vía aérea a fin de permitir una ventilación óptima es un principio elemental en cualquier UCIN, además de evitar los desplazamientos de los aditivos para proveer la ventilación como cánulas, mascarillas o puntas nasales, y no olvidar nunca que el oxígeno debe llegar a la vía aérea de cualquier paciente precalentado y humidificado.

En cuanto al protocolo para tamizaje en la UCIN por parte del Servicio de Oftalmología, si el prematuro aún se encuentra bajo ventilación asistida, luego de la aplicación ocular de tropicamida y fenilefrina, durante su exploración requerirá una ligera sedación y analgesia con dosis baja de fentanilo (1-2 $\mu\text{g/kg/do}$) y/o midazolam (50 $\mu\text{g/kg/do}$).

En los últimos dos años (2017 y 2018) han ingresado a nuestro centro médico pacientes referidos de otros servicios procedentes del interior del país: nueve pacientes con el antecedente de haber sido prematuros extremos y con un peso extremadamente bajo, diagnosticados y tratados en sus unidades de origen con ranibizumab, quienes progresaron a estadios avanzados, pacientes con ROP III en la zona II y estadio ROP II en la zona I con enfermedad plus bilateral; un paciente con hemorragia vítrea bilateral y desprendimiento de retina unilateral; pacientes con ROP en estadio IV en la zona II en un ojo y estadio II en la zona II en el otro; pacientes con ROP en estadio II en la zona III bilateral, tratados con fotocoagulación láser bilateral, aún con datos de actividad. Todos ellos tuvieron que ser tratados en el quirófano bajo anestesia general previa ansiólisis con fentanilo 5-15 μg , hipnosis e inducción con propofol con dosis de 10 mg y mantenimiento con sevoflurano inhalado a dosis de 2.5 a 3 vol %, según la respuesta. Su utilizó como terapia analgésica adyuvante paracetamol intravenoso en todos los casos, que se continuó en la UCIN. Tópicamente se prescribieron fármacos ciclopléjicos, analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos en el postoperatorio durante los siguientes 5-7 días muchos de ellos requieren. Los nueve pacientes requirieron soporte ventilatorio, dada la presencia de apneas en el estado postanestésico, soporte mínimo necesario que requirieron por rangos de tiempo que variaron entre 2 y 14 h y en casos aislados hasta 48 h. Durante el procedimiento quirúrgico, además de controlar sus constantes vitales, se cuidó de mantener balances hídricos neutros, la termoestabilidad y las saturaciones de O_2 prefijadas en los rangos anteriormente señalados⁶.

En el postoperatorio fue indispensable mantener las terapias propias de cada paciente proporcionándoles una nutrición adecuada, destete del oxígeno en función de la mejora de la DBP y extender el manejo de otras complicaciones cuando estuvieron presentes de acuerdo a los planes ya establecidos.

El cuidado del recién nacido prematuro en una UCIN es sin duda una pieza clave para las secuelas que la ROP pudiera dejar en estos pacientes.

OTROS ACTORES NUTRICIONALES EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

En los últimos años se ha tomado conciencia y cada vez se da más importancia a los nutrientes que los recién nacidos reciben *in utero* y en los primeros meses de vida para un buen desarrollo físico y neurológico; de no ser correcta la nutrición en este periodo crítico de la vida del ser humano, tendrá consecuencias en la morbilidad del futuro en diferentes órganos y sistemas: síndrome metabólico, hipertensión arterial, obesidad, diabetes, etc., incluyendo enfermedad de la retina⁷.

A partir de las 12 semanas de gestación se desarrolla un primer proceso de vasculogénesis, con la extensión desde la arteria hialoidea de las células precursoras vasculares hacia la periferia de la retina, con células mesenquimatosas que forman cordones que a las 20 semanas aparecen como vasos capilares con glóbulos rojos. También migran células precursoras de astrocitos desde el nervio óptico hasta la periferia de la retina entre las 12 y las 26 semanas de edad gestacional.

El segundo mecanismo es la angiogénesis que se inicia a las 17-18 semanas y genera los vasos perifoveales, los periféricos, el plexo profundo, el sistema capilar y los vasos radiales peripapilares. Al formarse los nuevos vasos, se degrada la matriz extracelular de los vasos previamente formados.

Cuando existe el suficiente oxígeno para el metabolismo normal de la retina, la proliferación vascular disminuye⁸.

La ROP tiene mayor incidencia y gravedad en los pequeños para la edad gestacional (PEG) entre las 26 y las 32 semanas. Aun si este grupo de bebés tiene un buen crecimiento posnatal, la incidencia es mayor que en los recién nacidos pretérmino con un peso adecuado para la edad gestacional. Esto puede deberse a que los prematuros de menos de 30 semanas de gestación con peso bajo para la edad gestacional tienen mayor morbilidad, están más graves y tienen mayores requerimientos de oxígeno que los neonatos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional⁹.

La restricción del crecimiento intrauterino de los PEG está determinada por la hipoxia, la restricción de nutrientes y cambios endocrinológicos que influyen en el desarrollo fetal.

La evolución nutricional posnatal depende del manejo clínico de la enfermedad posnatal y sus complicaciones, así como del aporte adecuado de nutrientes en la vía parenteral y enteral, para lograr un crecimiento posnatal adecuado y evitar deficiencias nutricionales que repercuten en todas las esferas del desarrollo del recién nacido prematuro.

La nutrición parenteral contribuye a prevenir el desarrollo de ROP, al estar relacionada con altos niveles séricos de factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) y hormonas de proteínas de unión a IGF, y por la administración de mayores cantidades de aminoácidos y lípidos esenciales para recién nacidos con < 34 semanas de gestación¹⁰.

FACTORES NUTRICIONALES

Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1

Este factor está implicado en el crecimiento fetal y neonatal. La insulina, la hormona de crecimiento y los factores nutricionales estimulan su liberación y actividad, que es regulada en los tejidos e intracelularmente por proteínas transportadoras. El nacimiento prematuro produce una disminución del traspaso transplacentario de IGF-1. La reducción de IGF-1 suprime la vía de activación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), por lo que los niveles bajos de IGF-1 en la fase aguda aumentan el riesgo de avascularización de la retina. La producción de niveles adecuados de IGF-1 en el prematuro podría prevenir el desarrollo de la retinopatía. Por ello, iniciar en forma temprana los aminoácidos en la nutrición parenteral y el manejo de la insulina para la hiperglucemia favorecen la expresión de IGF-1¹¹.

Ácido docosahexaenoico

Es un ácido graso esencial de la serie omega-3, derivado del ácido α -linolénico, que ejerce una acción fundamental en la fisiología de las membranas celulares, especialmente en la retina y el cerebro. El suministro en la dieta materna de ácidos grasos esenciales linoleico y α -linolénico sirve como precursor para la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de cadena larga omega-3 y omega-6 por el hígado de la madre. La transferencia placentaria de estos ácidos grasos es regulada por el gradiente transplacentario de ácidos grasos. El enriquecimiento progresivo en la concentración de ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA) circulantes en el feto se produce principalmente al final del embarazo, en el tercer trimestre de gestación, cuando son más grandes las demandas fetales para el crecimiento vascular y especialmente el neural. Se han observado incrementos notables en el contenido de AA y DHA en la retina y el tejido cerebral fetal durante el último trimestre de la gestación y los primeros meses después del nacimiento. Las proteínas como la rodopsina tienen mayor movilidad en las membranas del fotorreceptor cuando están rodeadas por DHA.

En la fase obliterativa de la ROP, el DHA protege el ámbito neuronal y vascular, con la supresión de las citocinas y el factor estimulador del factor de necrosis tumoral secretados por la microglía y los macrófagos. El aumento de las concentraciones de omega-3 en los tejidos disminuye el área avascular por

estímulo de la vascularización, lo cual reduce el estímulo hipóxico de neovascularización. Parte del efecto protector es mediado por la disminución del factor de necrosis tumoral. Los omega-3 tienen el potencial de afectar a los eicosanoides derivados del AA, que están implicados en la neovascularización anormal, la permeabilidad vascular y la inflamación.

Los ácidos grasos omega-3 actúan protegiendo la estructura vascular y neural de la retina del daño isquémico, la luz, el oxígeno y el daño inflamatorio, por lo que deben ser suministrados con un apropiado equilibrio de omega-6 y omega-3 en la nutrición parenteral y enteral, para un efecto protector en las neuronas y astrocitos también existentes en la retina¹².

Vitamina A

La vitamina A es un grupo de compuestos liposolubles utilizados por el organismo para la regulación y promoción del crecimiento y la diferenciación de muchas células en la retina del ojo y las células que cubren el pulmón. Los neonatos prematuros tienen niveles de vitamina A bajos al nacer.

El retinol es un producto intracelular de la ruptura de los precursores de la vitamina A en la mucosa entérica, cuando son reesterificados con los ácidos grasos de cadena larga omega-3 y omega-6 y transportados como quilomicrones a través de los linfáticos intestinales y la circulación hacia el hígado para continuar el proceso posterior. Los niveles de omega-3 y omega-6 son más bajos en los recién nacidos prematuros.

Las concentraciones de retinol en la sangre de cordón umbilical generalmente son del 50-70% de los valores maternos y son mucho más bajos en los recién nacidos pretérmino.

El hígado es el órgano de mayor almacenaje de vitamina A. Los neonatos de término almacenan del 15 al 40% de los valores del adulto, y aún menos los neonatos pretérmino, de tal manera que la única manera de cubrir las necesidades nutricionales de vitamina A para los neonatos es a través de fuentes exógenas enterales o parenterales¹³.

La suplementación adicional de vitamina A reduce las complicaciones del prematuro, incluidos el desarrollo anormal de la retina (retinopatía), la hemorragia en el cerebro (intraventricular) y el daño en los intestinos por inflamación (enterocolitis necrosante), así como las infecciones respiratorias.

La administración de suplementos de vitamina A neonatos de muy bajo peso al nacer se asocia con una reducción de la muerte o los requerimientos de oxígeno al mes de vida, así como las necesidades de oxígeno entre los supervivientes a las 36 semanas de edad posmenstrual de los neonatos con un peso al nacer inferior a 1,000 g¹⁴.

En la *Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad* de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud de 2018 se reporta, después de una revisión sistemática de la literatura de 67 estudios de experimentación y observacionales, 27 de los cuales evaluaron intervenciones nutricionales, que la suplementación nutricional con vitamina A se asocia con una menor frecuencia de cualquier grado de ROP¹⁵.

Vitamina E

Es un potente antioxidante con un importante papel en la activación de ciertas enzimas, en el tráfico intracelular de moléculas y vesículas, y en la expresión génica de ciertas proteínas¹⁶. La vitamina E tiene la capacidad de proteger la capa lipídica de la retina.

Los recién nacidos prematuros (antes de las 37 semanas de gestación) pueden desarrollar varias complicaciones debido a la inmadurez de sus órganos. La principal causa por la que se desarrolla la ROP es la inadecuada oxigenación a la que está expuesto el paciente, fenómeno que eleva la presencia del estrés oxidativo de la retina del bebé, el cual se debe a un desequilibrio entre las moléculas de nuestro organismo por el aumento de radicales libres. La vitamina E es un componente importante que, aplicado en la dosis correcta, puede ayudar a prevenir o limitar algunas de las complicaciones de la prematuridad al equilibrar las moléculas estables e inestables contrarrestando a los radicales libres de oxígeno, contribuyendo así a prevenir el desprendimiento de la retina.

La leche humana de una mujer que ha tenido un parto prematuro tiene niveles de vitamina E más elevados de lo normal. A los recién nacidos prematuros se les puede suministrar suplementos de vitamina E

adicional en gotas, en una fórmula especial para prematuros, en nutrición parenteral o con leche humana fortificada. La suplementación con vitamina E en recién nacidos prematuros ha reducido el riesgo de retinopatía severa, ceguera y hemorragia intracraneal, pero se debe ser cuidadoso en la dosis para evitar el riesgo de sepsis¹⁷.

En la *Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad* de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud de 2018 se estableció, después de una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura que evaluó el efecto de las intervenciones nutricionales y de administración de oxígeno en el riesgo de desarrollo de ROP, que la suplementación adicional con vitamina E se asocia a una menor frecuencia de retinopatía grave de la prematuridad¹⁶.

Inositol

Se encuentra presente en la leche humana en cantidades variables. El papel del inositol en el desarrollo de la retina aún no está bien estudiado, pero su efecto puede estar mediado por la formación de una enzima intracelular de la cascada de la fosforilación, activada por el VEGF. Al utilizarse para disminuir la membrana hialina que presentan los prematuros, se observó una importante reducción de la incidencia y gravedad de la retinopatía. Actualmente las fórmulas lácteas con cantidades 10 veces más alta de inositol han mostrado una disminución de la gravedad de la ROP⁴.

En la *Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad* de 2018 mencionada anteriormente se pudo demostrar, cuando se comparó con la no suplementación con inositol, que el grupo de recién nacidos que recibieron suplementación nutricional con inositol presentó una menor frecuencia de retinopatía grave de la prematuridad¹¹.

Lactancia materna

En el año 2001 Hylander, et al. analizaron la incidencia de retinopatía en bebés prematuros alimentados con leche materna o con leche de fórmula, y encontraron una incidencia de ROP del 41% en los prematuros alimentados con leche materna y del 63.5% en los alimentados con fórmula. Cuanta mayor alimentación con fórmula, más intensa era la gravedad de la ROP. También se informó de una menor incidencia de desprendimiento de retina cuanto mayor era la alimentación con leche materna en menores de 1,000 g al nacer. Por ello, el tipo de alimentación fue un factor importante a tomar en consideración, ya que la incidencia y la gravedad de la retinopatía se asociaron inversamente a la cantidad de leche materna recibida. La lactancia materna se asocia de manera muy significativa con una menor incidencia de ROP en diferentes estudios. Se han encontrado niveles de IGF-1 y VEGF en la leche materna en mayor concentración en la leche de madre de bebés prematuros que de término. El aporte enteral de IGF-1 a prematuros ha modificado la permeabilidad intestinal. El inositol y el DHA también se encuentran en la leche materna¹⁶.

Muchos de los nutrientes adquiridos por vía transplacentaria durante el último trimestre (grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos) son deficitarios en los bebés prematuros, y además deben alcanzar el crecimiento que no han podido conseguir intraútero. La leche materna tiene un alto contenido de PUFA, que tienen actividad antioxidante y pueden proteger las membranas de la retina.

La leche materna es el mejor alimento para los recién nacidos de término y para los prematuros, pero en estos últimos debe ser suplementada con fortificadores de leche humana.

CONCLUSIONES

El soporte nutricional es fundamental en todo recién nacido, sobre todo en los recién nacidos prematuros, quienes ya no recibieron los nutrientes necesarios *in utero* para su adecuado desarrollo, y deben aportarse desde el primer día de vida extrauterina, garantizando cubrir sus requerimientos calóricos y nutricionales de lípidos esenciales (omega-3 y omega-6), aminoácidos esenciales, vitaminas (incluyendo A y E en dosis correctas para la prevención de la ROP pero evitando complicaciones), inositol y

oligoelementos, tanto por nutrición parenteral como enteral. Hay que utilizar de preferencia leche humana fortificada o una fórmula especial para prematuros lo más parecida posible en su composición a la leche humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orozco-Gómez LP, Hernández-Salazar L, Moguel-Ancheita S, Ramírez-Moreno MA, Morales-Cruz MV. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cir Cir*. 2011;79(3):207-214, 225-32.
2. Zamorano Jiménez CA, Salgado Valladares M, Velásquez Valassi B. [Risk factors associated to retinopathy of prematurity]. *Gac Med Mex*. 2012;148(1):19-25.
3. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):439-49.
4. Vento M, Escobar J, Cernada M, Escrig R, Aguar M. The use and missuse of oxygen during the period neonatal. *Clin Perinatol*. 2012;39:165-76.
5. Consenso de la American Heart Association y la American Academy of Pediatrics. Saturación preductal de oxígeno objetivo. En: *Fundamentos para la reanimación neonatal. Reanimación Neonatal*. 7.ª ed. The American Academy of Pediatrics; 2016. p. 1-16.
6. Valdez A, Cázarez M, Orozco LP. Epidemiología de la retinopatía del prematuro y respuesta al tratamiento protocolizado, durante los últimos cinco años en una institución de tercer nivel. Tesis de posgrado en neonatología. 2017. p. 24-6.
7. Sola A, Rogido M. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(1):48-63.
8. Mena NP, Díaz C. Factores nutricionales en la retinopatía del prematuro. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(1):42-8.
9. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small for gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(3):F193-5.
10. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Mur Villar N, Hermoso Rodríguez E, Latorre García J. [Effect of nutrition on growth and neurodevelopment in the preterm infant: a systematic review]. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):716-29.
11. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, et al. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2007;151(6):611-7, 617.e1.
12. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(1):87-138.
13. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*. 2002;132(6 Suppl 1):1395S-577S.
14. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000501.
15. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (Oficina Regional para las Américas). Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. Washington, D.C.; 2018.
16. García H, González-Cabello H, Soriano-Beltrán CA, et al. [Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales]. *Gac Med Mex*. 2018;154(5):561-8.
17. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003665.

Clasificación de la retinopatía del prematuro

JUAN LORENZO UBIERA, GRAHAM QUINN Y DANIEL WEAVER

En 1953 Reese, et al.¹, en la primera clasificación de la fibroplasia retrolental describieron las fases aguda y cicatricial de esta enfermedad y asignaron el valor estimado de agudeza visual asignado para cada grado de enfermedad cicatricial. En 1984, se desarrolló la primera Clasificación Internacional de Retinopatía de la Prematuridad (ICROP)², que permitió la comparación de los hallazgos clínicos entre centros y países. Esta clasificación detalló por primera vez las fases tempranas (agudas) de la retinopatía del prematuro (ROP), que incluyen la ubicación, el alcance y la gravedad de la afectación retiniana, junto con la inclusión de la enfermedad positiva plus. La ICROP inicialmente retuvo las categorías de fibroplasia retro-lenticular (FRL) cicatricial sugeridas por primera vez por Reese, et al., pero en 1987 estas divisiones tradicionales se abandonaron a medida que se ampliaba la ICROP para incluir la morfología, la ubicación y la extensión del desprendimiento de retina³. El comité también reconoció que la regresión es el resultado más común de la ROP, notando que la tracción (regmatógena) y el desprendimiento exudativo (rara vez) pueden desarrollarse como complicaciones tardías de la ROP regresiva. Otros ensayos clínicos y observaciones llevaron a una mayor revisión de la ICROP en 2005⁴. Los aspectos que difieren de la clasificación original incluyen la introducción del concepto de un tipo de retinopatía más virulento observado en los bebés más pequeños⁴ (ROP agresiva posterior [ROP-AP]), una descripción de un nivel intermedio de enfermedad plus (enfermedad preplus) entre los vasos normales del polo posterior y la enfermedad plus franca, y una herramienta clínica práctica para estimar la extensión de la zona I. La ICROP ha permanecido como la herramienta más importante utilizada a nivel mundial para describir la ROP en la práctica clínica y la investigación. Sin embargo, algunos aspectos han permanecido sujetos a interpretación⁵, y los avances en este campo han creado nuevos desafíos y problemas⁶.

Desde la perspectiva clínica, la ICROP divide la retina en tres zonas anteroposteriores y describe la extensión de la enfermedad en horas de reloj (sectores de 30 grados). Los cambios en la retina se clasifican además en varias etapas de gravedad y la presencia (o ausencia) de enfermedad plus, según los hallazgos fotográficos descriptivos.

LOCALIZACIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ZONA)

La localización anteroposterior de la retinopatía se basa en tres zonas concéntricas. Cada zona está centrada en el disco óptico, en lugar de en la mácula, debido a la observación de que la vascularización retiniana normal procede del disco hacia la *ora serrata* (Fig. 1).

Zona I

La zona I se denota por el círculo más interno, cuyo radio es el doble de la distancia desde el centro del disco óptico hasta la mácula con un arco de aproximadamente 60 grados. Como enfoque

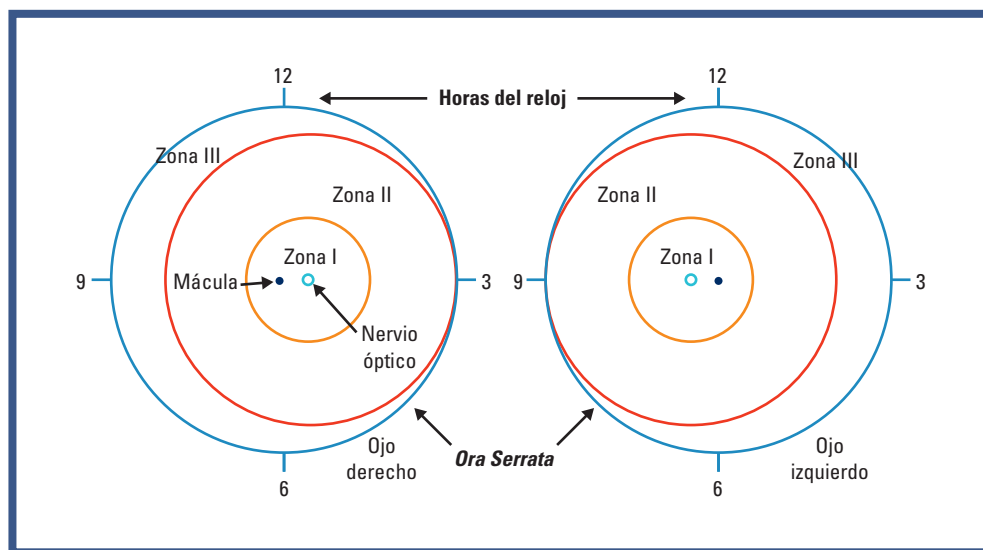


Figura 1. Esquema de la retina con los bordes de las zonas y las horas del reloj utilizadas para describir la localización y extensión de la ROP (adaptado del Comité de Clasificación de la ROP).

práctico para el médico, la extensión temporal estimada de la zona I se puede determinar por medio de una lente condensadora de 25 o 28 dioptrías. Al colocar el borde nasal del disco óptico en el borde del campo de visión, el límite de la zona I se ubica en el campo temporal de la visión⁶.

Zona II

Se extiende desde la parte periférica de la zona I hasta un círculo tangencial concéntrico contiguo a la *ora serrata* nasal en el meridiano horizontal (a las 3 en el ojo derecho y a las 9 en el izquierdo). Esta unión entre la zona I y la zona II en la región de la retina temporal se aproxima al ecuador retiniano. Desde el punto de vista clínico, es importante mantener la clasificación de zona II de ROP si el meridiano horizontal nasal permanece sin vascularizar debido al empeoramiento del pronóstico en la zona más posterior afectada⁷.

Zona III

La zona III es la media luna residual de la retina anterior a la zona II. Ésta es la zona más distante del nervio óptico, por lo tanto, la última región para vascularizar. Los examinadores deben asegurarse de que los vasos lleguen a la *ora serrata* nasal antes de clasificar esta enfermedad como zona III. Si esto no se puede definir claramente, el ojo todavía se considera como zona II.

EXTENSIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La extensión de la enfermedad se registra como horas del reloj o en sectores de 30 grados). El aspecto nasal del ojo derecho está ubicado a las 3 en punto y el aspecto nasal del ojo izquierdo está ubicado a las 9 en punto. La oftalmoscopia binocular indirecta es el método de referencia para el diagnóstico de ROP. La visualización panorámica con imágenes digitales de campo amplio se puede usar como una alternativa para la detección de ROP⁸. Las pautas de tratamiento actuales que se describen en el ensayo ETROP han hecho que este aspecto de la clasificación sea algo menos relevante, ya que la

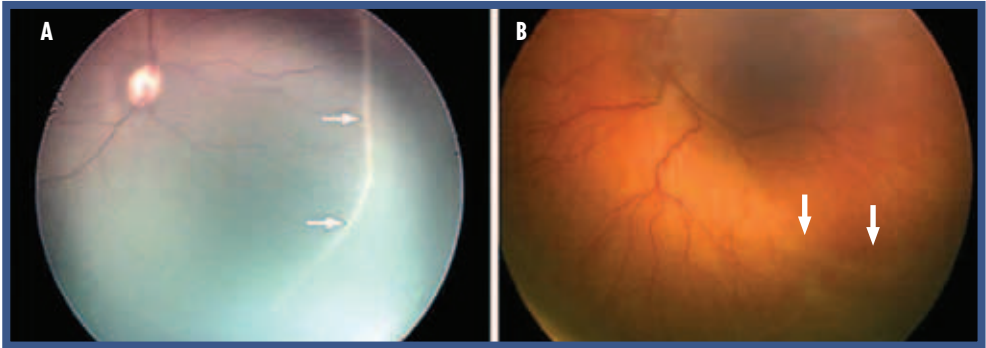


Figura 2. Fotografía del fondo para ilustrar la línea de demarcación de la etapa 1. **A:** se muestra la línea en la etapa 1 de la ROP. **B:** otro ejemplo de la línea de demarcación vista en la etapa 1 de la ROP (flechas) y ausencia de ROP.

necesidad de tratamiento ahora está determinada principalmente por la etapa de la ROP y en presencia de enfermedad plus⁹.

ETAPAS DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Antes del desarrollo de la ROP, la vascularización de la retina es incompleta o «inmadura» (etapa 0). Hay cinco etapas que describen la respuesta vascular anormal en la unión de la retina vascularizada y la avascular. Los cambios vasculares de la ROP se dividen en estadios I, II y III; éstos pueden progresar al desprendimiento de retina (etapas 4 y 5). Debido a que en el mismo ojo puede estar presente más de una etapa de la ROP, la clasificación del ojo en su totalidad está determinada por la manifestación presente más grave. Sin embargo, a efectos de registrar el examen completo, cada etapa se define y la extensión de cada etapa se determina por horas de reloj o sectores.

La severidad de la enfermedad se describe por etapas:

- Etapa 1: línea de demarcación.
- Etapa 2: cresta con altura y anchura.
- Etapa 3: proliferación fibrovascular extrarretiniana.
- Etapa 4A: desprendimiento de retina extrafoveal.
- Etapa 4B: desprendimiento de retina subtotal con afectación foveal.
- Etapa 5: desprendimiento total de retina.

Etapa 1: línea de demarcación

Esta línea es una estructura delgada pero definida que separa la retina avascular anterior de la retina vascularizada posteriormente (Fig. 2). Hay una rama o arcada anormal de los vasos que da como resultado una línea de demarcación relativamente plana y blanca que se encuentra dentro del plano retiniano. Los cambios vasculares a menudo se pueden observar antes del desarrollo de la línea de demarcación, incluida la dilatación en lugar de la disminución de los vasos de la retina periférica, pero estos cambios son insuficientes para el diagnóstico de ROP. La línea de demarcación se considera el primer hallazgo oftalmológico patognomónico de ROP.

Etapa 2: cresta

La cresta es el sello distintivo de la etapa 2 de la ROP (Fig. 3). Surge en la región de la línea de demarcación, tiene altura y anchura, y se extiende sobre el plano de la retina de forma centrípeta hacia el centro del globo. La cresta puede cambiar de blanco a rosa y los vasos pueden abandonar el plano de la

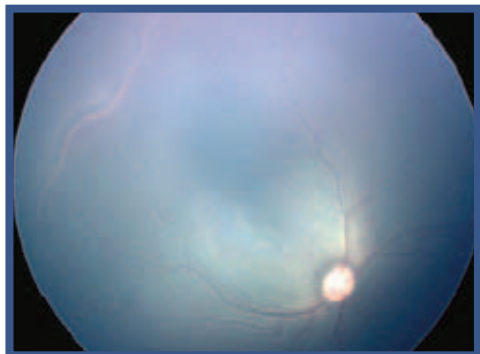


Figura 3. Fotografía de fondo que muestra la ROP en etapa 2 en la unión entre la retina vascularizada y la retina avascular.

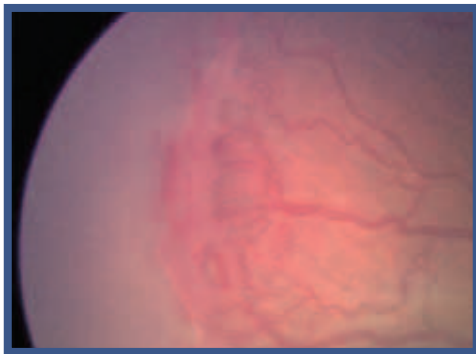


Figura 4. Vista de una ROP en etapa 3 con infiltrado masivo de tejido neovascular rodeando la cresta.

retina posterior a la cresta para entrar en ella. Detrás de la estructura de la cresta, se pueden ver pequeños mechones aislados de tejido neovascular en la superficie de la retina; comúnmente llamados «palomitas de maíz», no están unidos a la cresta. La ausencia de crecimiento fibrovascular en la superficie de la cresta diferencia la etapa 2 de la etapa 3 de los ojos.

Etapa 3: proliferación fibrovascular extrarretiniana

La proliferación fibrovascular extrarretiniana (neovascularización) se extiende desde la cresta hasta la cavidad vítrea (Fig. 4). Este tejido proliferativo extrarretiniano es continuo con el aspecto posterior de la cresta, lo que causa un aspecto irregular a medida que la proliferación se vuelve más extensa. La severidad de la enfermedad en la etapa 3 puede subdividirse en leve, moderada o grave, dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano hacia el vítreo. La presencia de vasos retinianos elevados que se extienden desde la superficie de la retina hasta la cresta no representa por sí misma un desprendimiento de retina.

Etapa 4: desprendimiento de retina subtotal

La etapa 4 se divide en desprendimiento de retina parcial que puede ser extrafoveal (etapa 4A) o que involucra a la fovea (etapa 4B). Los desprendimientos de retina de la etapa 4 generalmente son cóncavos y están orientados circunferencialmente. Con frecuencia se observa tracción y el exudado puede aparecer como resultado de la neovascularización en la enfermedad en el estadio III adyacente. La extensión del desprendimiento de la retina depende de las horas de reloj de la tracción fibrovascular y la severidad correspondiente de la contracción. En general, los desprendimientos de retina comienzan en el punto de unión fibrovascular a la retina vascularizada. En los casos progresivos, el tejido fibroso continúa contrayéndose y el desprendimiento de retina traccional aumenta en altura, extendiéndose tanto en sentido anterior como posterior. Los desprendimientos radiales y las configuraciones más complejas del desprendimiento de retina son menos comunes.

Etapa 4A

Los desprendimientos de retina en la etapa 4A generalmente se localizan en áreas de proliferación fibrovascular extrarretiniana donde hay tracción vítrea presente. Estas áreas elevadas podrían iniciar el desprendimiento en cualquier área preexistente de las zonas de la etapa 3 que no haya retrocedido completamente después del tratamiento de ablación con láser o crioterapia. Dichas áreas a menudo pueden extenderse 360 grados periféricamente sin elevación macular y con frecuencia son sectoriales y ocupan

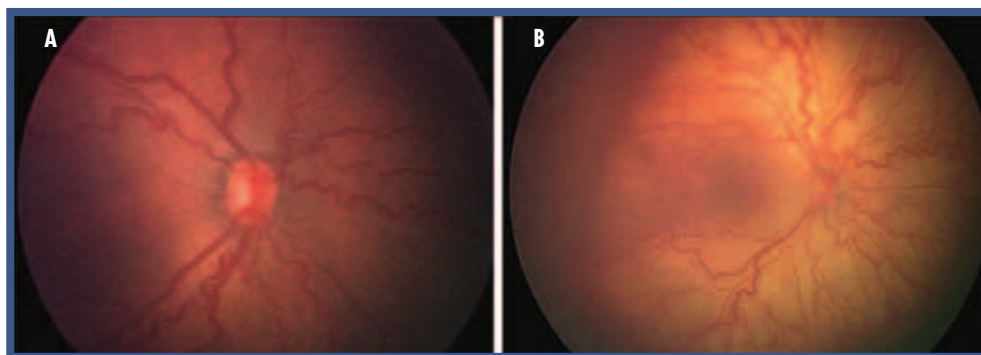


Figura 5. Dos fondos de ojo con enfermedad plus. **A:** ejemplo de enfermedad plus. **B:** ROP con enfermedad plus.

sólo una parte de la circunferencia periférica. El pronóstico anatómico y visual es bueno si no hay una extensión posterior que involucre la función macular.

El desprendimiento de retina en la etapa 4B puede ocurrir debido a una extensión de los desprendimientos de la etapa 4A, expandiéndose desde el disco a través de las zonas I, II y III. La participación de la mácula generalmente augura un mal pronóstico visual.

Etapas 5: desprendimiento total de retina

En general, los desprendimientos de retina son traccionales y en ocasiones pueden ser exudativos. Suelen tener forma de embudo. La configuración del propio embudo permite una subdivisión de esta etapa. El embudo se divide en porciones anterior y posterior. Cuando se abre tanto anterior como posteriormente, el desprendimiento tiene una configuración cóncava y se extiende hasta el disco óptico. Una segunda configuración frecuente es aquella en la que el embudo tiene una forma más estrecha tanto anterior como posteriormente y la retina desprendida se encuentra detrás de la lente. Una tercera configuración, menos común, es aquella en la que el embudo está abierto anteriormente pero se estrecha posteriormente. Menos común es el embudo angosto anteriormente que se abre posteriormente. La configuración de los desprendimientos en forma de embudo se puede observar a través de la ecografía. Generalmente el pronóstico visual en el desprendimiento total de retina es pobre, incluso después de un nuevo ajuste anatómico quirúrgico de la retina.

FASE ACTIVA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ENFERMEDAD PLUS)

En 1982 Quinn, et al.⁹ acuñaron el término retinopatía del prematuro plus para describir una forma más virulenta de ROP. Este trabajo proporcionó una diferenciación entre dos entidades clínicas de ROP en relación con el pronóstico y el momento del posible tratamiento. La clasificación internacional de la ROP descrita en 1984 y la revisión posterior de 2005 utilizaban el término enfermedad plus para indicar las características vasculares de la ROP con el fin de alertar al oftalmólogo al considerar la ablación de la retina avascular prematura (Fig. 5).

Junto con los cambios de la vasculatura retiniana con desarrollo anormal, hay signos adicionales que indican ROP grave. Éstos incluyen la congestión vascular del iris, la dilatación pupilar deficiente (pupila rígida) y la opacidad vítrea, lo que indica una incompetencia vascular progresiva con la exudación de proteínas. En la clasificación original, estos signos se referían como enfermedad plus, lo que daba como resultado un peor pronóstico¹⁰. La enfermedad plus puede ocurrir si hay dilatación vascular y tortuosidad en al menos dos cuadrantes del ojo¹¹. Se añade un símbolo (+) a la etapa de la ROP para indicar la presencia de más enfermedad¹². Por ejemplo, la ROP en etapa 2 combinada con dilatación vascular posterior y tortuosidad se escribiría «ROP en etapa 2+».

ENFERMEDAD PREPLUS

Se define como anomalías vasculares del polo posterior que muestran más tortuosidad arterial y dilatación venosa de lo normal, pero que son insuficientes para el diagnóstico de enfermedad plus. El término preplus se introdujo durante la revisión del sistema de clasificación en 2005. Con el tiempo, las anomalías vasculares de la enfermedad preplus podrían progresar a una enfermedad plus franca; por lo tanto, la observación de los cambios vasculares retinianos es muy importante en el diagnóstico temprano de ROP.

RETINOPATÍA DEL PREMATURO AGRESIVA POSTERIOR

La ROP-AP representa la forma activa más grave de la enfermedad y se presenta en los bebés más pequeños y enfermos. Sin embargo, estudios recientes informan de que los bebés más maduros y pesados también pueden desarrollar ROP-AP¹³⁻¹⁷. Se observa con mayor frecuencia en la zona I, pero también puede ocurrir en la zona posterior II. Este diagnóstico se puede hacer en una sola visita y no requiere observación en el tiempo. También se ha referido como enfermedad de Rush. La enfermedad se nota temprano y en los cuatro cuadrantes. A menudo no hay una cresta en la unión entre la retina vascularizada y la avascular, y se observa sólo como una red plana de neovascularización. La presencia masiva y temprana de la enfermedad plus es una característica importante de esta forma virulenta de ROP¹⁸. Por lo tanto, los hallazgos característicos de la ROP-AP son su ubicación posterior, la prominencia de la enfermedad plus y la naturaleza mal definida de la retinopatía. Como resultado, a menudo es difícil distinguir entre arteriolas y vénulas debido a la dilatación significativa y la tortuosidad de ambos tipos de vasos. También puede haber hemorragias en la unión de la retina vascularizada y la avascular. Otra característica importante de la ROP-AP es que generalmente no avanza a través de las etapas clásicas 1 a 3¹⁹; si no se trata, en general progresa rápidamente a la ROP en etapa 5. Un observador poco experimentado puede fácilmente pasar por alto esta enfermedad. La ROP-AP por lo general se extiende circunferencialmente y, a menudo, está acompañada por un vaso circunferencial. A menudo la neovascularización sin rasgos puede apreciarse mejor cuando se realiza una oftalmoscopia indirecta con una lente de condensación de 20 dioptrías en lugar de una lente de 25 o 28 dioptrías.

REGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

A pesar de que la ROP activa generalmente retrocede de forma espontánea, la secuela cicatricial puede desarrollarse con o sin tratamiento. La condición relativamente estable del ojo después de que la enfermedad haya continuado desarrollándose se conoce como ROP regresiva²⁰. Los cambios retinianos pigmentarios pueden confundirse con los efectos del tratamiento colateral²¹. La mayoría de las ROP retroceden espontáneamente por un proceso de involución o evolución desde una fase vasoproliferativa hasta una fase fibrótica. Uno de los primeros signos de estabilización de la fase aguda de la ROP es el fracaso de la enfermedad para avanzar a la siguiente etapa²². Ciertos signos morfológicos son característicos durante el inicio de la regresión o la involución. El proceso de regresión ocurre principalmente en la unión de la retina vascular y la avascular a medida que la vascularización retiniana avanza anteriormente. La cresta puede cambiar de color rosa salmón a blanco. Las secuelas involutivas incluyen un amplio espectro de cambios retinianos periféricos y posteriores. Cuanto más grave es la fase aguda de la retinopatía, más graves son los cambios involutivos observados a medida que la enfermedad avanza hacia lo que antes se conocía como la fase cicatricial.

Durante el proceso involutivo, las características adicionales incluyen anomalías vasculares como áreas prominentes de avascularidad retiniana, ramificación anormal de los vasos con formación de arcadas y vasos telangiectásicos. Los cambios pigmentarios pueden ser sutiles, pero con mayor frecuencia se convierten en grandes áreas hipopigmentadas y pueden aparecer adyacentes a los vasos sanguíneos y en el epitelio pigmentario de la retina subyacente. Los cambios circunferenciales de la interfaz vitreoretiniana pueden observarse como líneas delicadas o crestas más prominentes. En general, cuanto más severos son los cambios periféricos, más significativos son los cambios del polo posterior. Estos fenómenos traccionales pueden

variar desde distorsiones menores de la arquitectura foveal hasta desplazamientos severos de los vasos retinianos mayores, generalmente en el aspecto temporal, y a menudo se acompañan de un arrastre de la retina hacia afuera o incluso sobre el disco óptico (heterotopia macular o ectopia). La tracción y el desprendimiento regmatógeno de la retina y (rara vez) el desprendimiento exudativo pueden desarrollarse como complicaciones tardías de la ROP regresiva. Finalmente, en el contexto de la ROP regresiva y recurrente, el problema de la retina avascular persistente actualmente no está resuelto con respecto al manejo del paciente. Esto puede ocurrir después de la resolución espontánea de la ROP o después del tratamiento con anti-VEGF, pero actualmente se desconoce si estos escenarios son directamente comparables o si deberían manejarse de manera similar.

NUEVAS FRONTERAS EN LA CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

En la actualidad, el desarrollo de los sistemas de visualización digital de la retina ha brindado nuevas oportunidades para ayudar a determinar las uniones de las zonas descritas inicialmente en la ICROP de 2005. Según esta clasificación, las zonas son círculos concéntricos con el centro ubicado en el nervio óptico. Este enfoque pretende reflejar el desarrollo retinovascular^{2,4}, pero es excéntrico con respecto a la organización neuronal. Por lo tanto, las zonas tienen forma ovalada^{4,24}, en lugar de circular, como se dibujan en la práctica. Esto explica la observación de que la lesión de ROP está más cerca del disco óptico en la retina nasal que en la retina temporal. Las zonas tienen forma ovalada y la extensión de la zona I se puede determinar en el aspecto temporal duplicando la distancia de la mácula al disco (es decir, dentro del campo de una lente de 28 dioptrías con el nervio óptico en el borde). La determinación de la extensión de la zona I por medio de imágenes digitales de campo amplio requiere una estrategia diferente, ya que la fovea no se visualiza claramente hasta aproximadamente 39 semanas después de la edad menstrual. Su posición se puede estimar desde las arcadas vasculares hasta la zona oscura del pigmento retiniano profundo. Es necesario garantizar que los límites de la zona se determinen de manera confiable, reproducible y comparable, utilizando tanto oftalmoscopia como imágenes digitales.

Otras ambigüedades discutidas en un editorial reciente²³ incluyen que la zona ROP está determinada por la extensión más posterior de la enfermedad. Este no toma en cuenta las incursiones frecuentes (conocidas como la «muesca») que de forma general se extienden entre las horas 1 y 2 del reloj hacia una zona más posterior. La aclaración sobre cómo clasificar estos ojos desde el punto de vista del tratamiento es fundamental para futuros protocolos de tratamiento y ensayos clínicos. Otro tema polémico es el desacuerdo sobre la subdivisión de la zona II en partes anteriores y posteriores: ¿en qué parámetro debe basarse?

La enfermedad plus se reconoce como un elemento crucial de la ROP desde 1984; sin embargo, este diagnóstico sigue siendo algo subjetivo y propenso a errores, incluso por parte de expertos⁵. La imagen retiniana digital es otro factor que complica aún más la determinación de la enfermedad; es difícil comparar la dilatación de los vasos como se observa en las imágenes digitales del fondo de campo amplio con las fotografías estándar del polo posterior, a menos que las imágenes digitales se recorten para proporcionar una perspectiva y una ampliación similares.

Las tecnologías como la tomografía de coherencia óptica, la angiografía con fluoresceína y la cuantificación de la morfología vascular en el diagnóstico de la enfermedad plus presentan importantes e interesantes oportunidades de investigación²⁵⁻²⁷. Los resultados provenientes de la utilización de estas nuevas técnicas contribuirán a mejorar la comprensión de la ROP de fase aguda y la respuesta subsecuente al tratamiento que a largo plazo probablemente afectará a la clasificación futura de esta enfermedad.

LECTURA RECOMENDADA

An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 1987;105(7):906-12.
International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

1. Reese AB, King MJ, Owens WC. A classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1953;36:1333-5.
2. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-4.
3. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:106-12.
4. A Second International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
5. Campbell JP, Kalpathy-Cramer J, Erdogmus D, et al. Imaging and Informatics in Retinopathy of Prematurity Research Consortium. Plus disease in retinopathy of prematurity: a continuous spectrum of vascular abnormality as a basis of diagnostic variability. *Ophthalmology.* 2016;123:2338-44.
6. Vander J, Handa J, McNamara A, et al. Early Treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology.* 1997;104:1731-6.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy: status at one year. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:903-12.
8. Tejada-Palacios P, Zarratea L, Moral M, de la Cruz-Bértolo J. Comparative study of RetCamRetCam II vs. binocular ophthalmoscopy in a screening program for retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Aug;90(8):373-8.
9. Davitt BV, Wallace DK. Plus disease. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:663-70.
10. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factor in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1993;100:230-6.
11. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP): a randomized, controlled trial, I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:295-310.
12. Wallace DK, Kylstra JA, Chesnutt DA. Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2000;4:224-9.
13. Sanghi G, Dogra MR, Das P, Vinekar A, Gupta A, Dutta S. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in Asian Indian babies: Spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Retina.* 2009;29:1335-9.
14. Jalali S, Kesarwani S, Hussain A. Outcomes of a protocol-based management for zone I retinopathy of prematurity: The Indian Twin Cities ROP screening program report number. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:719-24.
15. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-96.
16. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F3715.
17. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina.* 2010;30:S20-3.
18. Hartnett ME, Martiniuk D, Byfield G, Geisen P, Zeng G, Bautch VL. Neutralizing VEGF decreases tortuosity and alters endothelial cell division orientation in arterioles and veins in a rat model of ROP: Relevance to plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49:3107-14.
19. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2000;4:373-6.
20. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(4):417-24.
21. Fishbourne BC, Winthrop KL, Robertson JE. Atrophic fundus lesions associated with untreated retinopathy. *Amer J Ophthalmol.* 1997;124:247-9.
22. Repka MX, Palmer EA, Tung B; on behalf of the CRYO-ROP Cooperative Group. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:645-9.
23. Fielder AR, Wallace DK, Stahl A, et al. Describing retinopathy of prematurity: current limitations and new challenges. *Ophthalmology.* 2019 (en prensa).
24. Gallagher K, Moseley M, Tandon A, et al. Asymmetric location of retinopathy of prematurity in the nasal and temporal retina. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1563-8.
25. Maldonado RS, Toth CA. Optical coherence tomography in retinopathy of prematurity: looking beyond the vessels. *Clin Perinatol.* 2013;40:271-96.
26. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, et al. Influence of fluorescein angiography on the diagnosis and management of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2015;122:1601-8.
27. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convoluted neural networks. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:803-10.

Telemedicina en la retinopatía del prematuro

GABRIELA SAIDMAN Y GUILLERMO MONTEOLIVA

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de ceguera en la infancia en el mundo, con proporciones epidémicas¹. Las causas de la ceguera infantil varían de una región a otra, pero la mitad de los 50,000 niños ciegos por causa de la ROP a nivel mundial viven en América Latina²⁻⁵.

Hoy en día existen numerosas barreras para proveer un adecuado cuidado de la ROP, y uno de los mayores problemas en los programas de ROP es la dificultad para el acceso y derivación de los bebés pretérmino, así como la cantidad limitada de recurso humano disponible para la detección, tratamiento y seguimiento oportunos de la ROP⁷⁻¹¹.

Por esto surge la importancia de la telemedicina como una herramienta diagnóstica que nos permitirá superar estos obstáculos. La telemedicina registra, guarda y comparte imágenes retinales y datos epidemiológicos a distancia entre especialistas, y es una tecnología emergente en la oftalmología. Esto tendría una utilidad potencial para superar las metas diagnósticas en el cuidado de la ROP¹²⁻¹⁷.

Desde la Sociedad Panamericana de Retinopatía del Prematuro (SP-ROP) se alienta la integración de todas las iniciativas de telemedicina, y para ello en el presente capítulo resumiremos conceptos al respecto. Creemos importante comenzar a manejarlos para poder armar proyectos integrados usando los estándares recomendados por la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), que nos permitirán a futuro estar conectados entre los subsistemas de los diferentes proyectos como una comunidad tele-ROP de la SP-ROP.

IMPORTANCIA DE LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN EN SALUD Y RETINOPATÍA DEL PREMATURO. UBICUIDAD. TRABAJO EN REDES

La ubicuidad es una cualidad que significa que algo existe o está en todas partes al mismo tiempo. Para lograr ubicuidad en sistemas informáticos de salud, se piensa en estrategias que logren un sistema de salud presente, cuando y donde sea necesario, mejorando la accesibilidad y la calidad del sistema. Está relacionada con los *smartphones* y la explosión de la información, así como con el acceso a ésta logrado gracias a Internet y con cómo esto ha impactado en nuestra vida diaria, permitiendo que los equipos de salud multidisciplinarios que trabajan con prematuridad y ROP, y la familia del paciente busquen y accedan a información de salud y se involucren en la toma de decisiones, desencadenando el concepto de empoderamiento¹⁸.

Es sumamente importante el concepto de información sensible de los datos de la historia clínica que pertenecen al paciente, resguardada por las leyes de *habeas data* de cada país, que cuidan estos datos y exigen confidencialidad, privacidad y accesibilidad a los mismos. Cualquier proyecto de redes debe cumplir este concepto como eje fundamental y escalar hacia la complejidad necesaria para lograr estos principios y poder establecer una comunicación útil y segura entre los integrantes de la red.

Ya en el año 2012, en nuestra región la cantidad de personas que tenían un teléfono inteligente, o *smartphone*, superaba el número de aquéllas que contaban con una computadora (de escritorio o portátil). Como ejemplos, en Argentina el 73% de la población tiene actualmente un teléfono inteligente; en Chile, el 76%; en Brasil, el 67%; en EE.UU., el 78%, frente al 48% de las personas que poseen una computadora.

El teléfono se convierte en un apéndice inseparable de las personas, incorporado en las tareas cotidianas. Además, los teléfonos son cámaras fotográficas y de video que se llevan a todos lados y permiten realizar llamadas y usar sistemas de mensajería y correos electrónicos. Estas cámaras progresan permanentemente en calidad, aportando beneficios potenciales para su uso en proyectos de telemedicina con imágenes retinales que describiremos más adelante. Además han surgido herramientas de programación para celulares que los equiparan con las computadoras.

Sólo el 2% los utilizan para funcionalidades relacionadas con cuidados de la salud (porcentaje bajo en comparación con EE.UU., que es del 13%). Existen múltiples aplicaciones para el cuidado de enfermedades puntuales, propietarias de telemedicina y que capturan algunas variables fisiológicas, principalmente a la hora de hacer ejercicios. No obstante, estas aplicaciones, básicamente, repiten los errores de los sistemas de salud de hace 20 años, ya que funcionan desintegradas, siendo silos de información no estandarizada y desagregada, que colaboran aún más en la fragmentación del cuidado personal. No son parte de un sistema ni se han concebido con un enfoque de sistema de salud ubicuo¹⁸.

La telemedicina, como herramienta de asistencia médica, debe basarse en un modelo de atención sanitaria, de provisión de salud. Según Plazzotta, el «ingrediente secreto» de la telemedicina es la integración. Las consultas deben estar integradas a la historia clínica electrónica (HCE). Sin este componente fundamental, que permite tener una visión holística del paciente, sólo se tiene acceso a más información en el momento que se precisa, con un teléfono sofisticado, sin más que el audio y el video, en la era de la información. La *Food and Drug Administration* ya promueve el desarrollo de aplicaciones médicas y dispositivos *smartphone* que mejoren el cuidado de la salud y ofrezcan información de valor a los consumidores y profesionales de salud, asumiendo su rol de responsabilidad pública, de regular estos desarrollos y controlar aquéllos que impliquen riesgo para la salud de los consumidores.

DEFINICIONES IMPORTANTES: TELEMEDICINA, TELESALUD, M-SALUD, SALUD UBICUA. CLASIFICACIÓN DE LA TELEMEDICINA²¹

Telemedicina

Atención médica o cuidado de la salud, cuando la distancia o el tiempo separan a los participantes y se utiliza la tecnología de las telecomunicaciones. Incluye cuidados diversos, además del médico (p. ej., telekinesiología, telerrehabilitación, teleenfermería). Actualmente surgen términos agregando el prefijo *tele-* para subespecialidades, como por ejemplo tele-ROP.

Telesalud

Término más amplio que no sólo incluye la realización de consultas y atención médica, sino que también se encarga de la educación y la capacitación del equipo de salud y de los pacientes, a distancia, a través de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC). La telesalud incluye todas las acciones concernientes a la salud pública, como por ejemplo páginas web con información para pacientes o portales personales de salud en aplicaciones *smartphone*.

M-salud o m-health

Mobile health, o salud móvil, es la aplicación de los dispositivos móviles a la práctica asistencial y el acceso al sistema de salud mediante éstos. Se trata de un concepto para incorporar en los proyectos, dada la gran utilidad de los *smartphone* para la tele-ROP.

Salud ubicua o *u-health*

Según Plazzotta, et al., es la persistencia del sistema de salud (independientemente del dispositivo que se utilice para acceder a él), del sistema de información y de la tecnología que procesa esta información. En la *u-health* es necesario tener cuatro componentes: personas, dispositivos, sistemas e interacciones:

- Personas: con el cambio de paradigma asistencial y el empoderamiento de los pacientes cambia la forma en que éstos se involucran en el cuidado de su salud y esto, a su vez, impacta en el equipo de salud.
- Dispositivos: es necesario que se analice el ciclo del dato desde la perspectiva del paciente, con información integrada y protegida por distintos mecanismos informáticos, protegiendo la información sensible de salud.
- Sistemas: están conformados por las plataformas de los pacientes para acceder a su información e interactuar con el sistema de salud, específicamente los portales de pacientes. Desde estas aplicaciones se puede trabajar en prevención conjuntamente con los pacientes, en integración.
- Interacciones mediante los dispositivos con los sistemas del equipo de salud, representados por la telemedicina¹⁸.

Los proyectos de informática en salud requieren una inversión de alto costo; por esto deben idearse con una visión de amortización a largo plazo. Los resultados de las actividades de prevención redundarán en menores gastos a largo plazo, optimizando el recurso tiempo y mejorando la calidad de atención. Sin esta visión a futuro será difícil tomar buenas decisiones en los proyectos.

Clasificación de la telemedicina

- Según los actores:
 - Profesional-profesional.
 - Profesional-paciente.
 - Profesional-profesional + paciente.
- Según el tipo de comunicación y el momento:
 - Sincrónica: en tiempo real. Conlleva una mayor complejidad de los equipos y la tecnología necesarios.
 - Asincrónica: en tiempo diferido o *store and forward*; gran parte de las App de telemedicina funcionan así.
- Según el ambiente:
 - Institucional u hospitalaria.
 - En el hogar (p. ej., dispositivos de monitorización)¹⁸.

CRITERIOS DE UBICUIDAD

Un sistema ubicuo debe ser confiable, escalable, interoperable, usable y adaptativo. Tiene tres objetivos para el sistema de salud subyacente:

- Reducir el tiempo o la brecha desde que el dato se captura hasta que se procesa y, eventualmente, sirve para la toma de decisiones (tradicionalmente la captura y el procesamiento se hacían en papel y los realizaban seres humanos). Se puede trabajar con un registro digital de datos de tipo encuesta o plantillas para el equipo de salud y el envío de documentos como consentimientos, indicaciones de cuidado, citaciones, enviados en forma digital al portal del paciente y la familia, o impresos y entregados a la familia.
- Disminuir los costos, ya sea para el equipo de salud, a través de las instituciones, reduciendo la cantidad de insumos y personal necesario, generando mejoras en la toma de decisiones con menor necesidad posterior de reintervenciones o repetición de estudios, ya sea para el paciente, disminuyendo los gastos de traslados y de impresión.
- Disminuir los errores médicos. La historia clínica digital pone a disposición evidencias, algoritmos, recomendaciones y alarmas para asistir en el acto médico; en los proyectos avanzados, con una

interoperabilidad (IO) compleja, se pueden usar los sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas, usando la evidencia (medicina basada en evidencia [MBE]). Esta información se presenta en forma automática, generada por disparadores¹⁸⁻²⁰.

La *American Telemedicine Association* (ATA) de EE.UU. ha desarrollado una guía en la que recomienda diferentes estándares para la aplicación de la telemedicina (Loane & Wootton, 2002; *American Telemedicine Association Standards Framework*, s/f).

INTEROPERABILIDAD

La IO es la capacidad de dos o más sistemas de intercambiar y utilizar información^{21,22}. Existen varios niveles de IO:

- Interoperabilidad técnica: comunicación máquina-máquina. Se refiere a protocolos de comunicación e infraestructura. Pueden ser dispositivos como *tablets* o *smartphones*.
- Interoperabilidad sintáctica: habitualmente está relacionada con los formatos de datos. Una sintaxis y codificación bien definidas sirven para unificar conceptos de salud del paciente (p. ej., clasificación de la ROP).
- Interoperabilidad semántica: se asocia con el significado de los contenidos y se refiere a la interpretación humana del contenido, más que de la máquina. Se utilizan estándares de terminologías y clasificaciones para poder usar la información en forma correcta. Se trata de dar utilidad a la información para el cuidado en la ROP.
- Interoperabilidad organizacional: es la capacidad de las organizaciones para comunicar y transferir efectivamente la información, a pesar de que se encuentren en uso variedad de subsistemas de información sobre diferentes infraestructuras.

Importancia de la interoperabilidad en la salud

Un sistema de información interoperable e integrada da una única fuente de información integrada, lo que permite tomar decisiones con un conocimiento completo y actualizado de las condiciones del paciente, dando así mayor eficiencia a la gestión de organizaciones y generando menores costos.

ESTÁNDARES DE LA OPS-OMS PARA PROYECTOS DE TELEMEDICINA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN REGIÓN. HL7

Según la OPS-OMS, un estándar es un documento aprobado por consenso por un organismo reconocido que proporciona reglas, pautas y/o características para uso común, con el objeto de obtener un óptimo nivel de resultados en un contexto dado.

La HL7 es una organización sin fines de lucro que provee un marco de trabajo y estándares para la integración y recuperación de la información electrónica asociada con la salud en todos los procesos de atención, así como herramientas para desarrollar proyectos. Estos estándares son propuestos por grupos de trabajo voluntarios supervisados por un comité. En 2013 fueron liberados gratuitamente a la comunidad internacional^{21,22}.

Clasificación de los estándares^{21,22}

Estándares de terminología

Proveen un lenguaje común para la descripción de síntomas, diagnósticos y tratamientos, permitiendo la interpretación y posterior uso de la información.

Un ejemplo es *Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms* (SNOMED CT), un estándar de terminología internacional, compatible con HL7 y al que cada país se adhiere. Este estándar permite asignar un término al acto médico. Los términos de este estándar son propuestos por grupos de expertos en cada

área. Presenta niveles de granularidad de las definiciones y términos médicos, para la correcta interpretación de la información en la comunicación entre equipos de salud. Otro ejemplo es *International Classification of Diseases* (ICD)-10, un estándar de clasificaciones que se utilizan para las enfermedades y causas de muerte. Si se utiliza para terminología específica, crea confusiones porque no tiene el nivel de detalle de información y granularidad del SNOMED CT. Esta falta de detalle quita calidad a los sistemas de información.

Estándares de mensajería

Definen la estructura, el contenido y los requerimientos de los datos. Un ejemplo es el estándar de imágenes *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), utilizado por los servicios de diagnóstico por imágenes. En oftalmología recomendamos utilizar equipos compatibles con DICOM.

En relación con las imágenes *smartphones* en la ROP, requieren todavía validación hacia los estándares internacionales y adaptación al estándar DICOM. Como todos sabemos, las imágenes y videos «pesan» demasiados *bytes* para ser transferidos; por esto se utilizan servicios de mensajería, que corren paralelos a la información clínica (*Picture Archiving & Communication Systems*), para no saturar el sistema informático y permitir que la información de la HCE esté siempre disponible (accesibilidad de información crítica).

Estándares de documentación

Determinan el tipo de información incluida en un documento y también su localización, asegurando la consistencia del documento. Sirven para organizar la información y poder compartirla interoperando. Un ejemplo sería HL7 versión 3 *Clinical Document Architecture*.

Estándares de arquitectura

Definen un modelo genérico para los sistemas de información en salud. Guían el planeamiento y el diseño de nuevos sistemas integrados y la IO de sistemas existentes. Ayudan a conectar los proyectos existentes y construir nuevos proyectos que puedan conectarse.

Estándares conceptuales

Permiten la transmisión de información entre sistemas sin pérdida del significado del contexto.

Estándares de plataforma

El nuevo estándar de HL7, llamado *Fast Health Interoperability Resources* (FHIR), plantea un nuevo punto de vista desde la IO, que integra en una sola visión holística mensajería, documentación y servicios. Este nuevo estándar FHIR de HL7 y múltiples sistemas de programación aplicados a *smartphones* que incluyen imágenes (*Application Programming Interface*) permiten comunicaciones entre diversos sistemas informáticos y facilitan el uso de programas, logrando una interacción útil en redes de tele-ROP entre *smartphones* y computadoras, algo impensable hace unos años.

Estas definiciones son importantes para tener una visión ampliada al comenzar un proyecto de tele-ROP. Respetando los estándares, el proyecto puede progresar e intercomunicarse con otras regiones, con información útil; puede ser la base de futuros estudios multicéntricos, al poder utilizarse datos correctamente. Esto generará evidencia para poder tomar decisiones correctas en todos los niveles de cuidado de la prematuridad y la ROP.

TECNOLOGÍA SMARTPHONE Y TECNOLOGÍA EN COMPUTADORAS

En la tabla 1 se muestra una comparación de la tecnología *smartphone* con la tecnología de computadoras, que se debe tener en cuenta en la construcción de redes de tele-ROP.

Tabla 1. Cuadro comparativo de la tecnología <i>smartphone</i> y la de computadoras		
	Tecnología <i>smartphone</i>	Tecnología PC
Portabilidad	Excelente	Depende del equipo, pero requiere conectividad
Autonomía	Muy buena. Ampliada con sistemas de recarga sustentables	Excelente
Conectividad	En tiempo real el teléfono se conecta a Internet; depende de las redes de telecomunicaciones. Diferida, puede guardarse la información ajustando la memoria del teléfono o en una nube de base de datos	Excelente en áreas con tecnología disponible. Más difícil para proyectos en áreas rurales (mantenimiento, contingencias)
Compatibilidad entre ambas tecnologías	Ya es posible. Con el estándar FHIR de HL7 pueden realizarse proyectos con IO PC/ <i>smartphone</i>	FHIR de HL7. Estándar internacional de la OPS-OMS
Programación	En proyectos de tele-ROP ya existen herramientas muy útiles para agregar información compatible fácilmente: sistema JSON, herramientas API, que permiten lenguajes de programación más livianos, soportables por <i>smartphones</i> y compatibles con PC (IO en redes), y subir imágenes	Existen múltiples opciones para proyectos de tele-ROP, abiertas (<i>open source</i>), en que el código fuente del programa es accesible, para trabajar en proyectos nuevos, o cerradas, a las que sólo tiene acceso el creador del programa (generalmente son los sistemas comerciales). Es ideal tener acceso al código fuente, en forma libre o a través del administrador, para lograr mejoras (iteraciones) y el crecimiento de los proyectos ajustados a las necesidades
Utilidad	Ideal para el trabajo en redes itinerantes y áreas rurales integradas en programas de ROP. Excelente para las primeras fases de los proyectos (IO técnica, priorizar comunicación e imágenes)	Excelente para el trabajo de equipos de informática en salud, en hospitales de mediana y alta complejidad: centros de consultorías de imágenes por telemedicos expertos. Centros de tratamiento (referencia oportuna). Posibilidad de agregar valor a los proyectos (<i>big data</i> , IA, etc.)
Uso potencial (agregar valor)	Conexión permanente ante casos urgentes con expertos para la resolución de casos complejos. Conexión a redes informales (IO técnica: WhatsApp, mensajería) en proyectos de comienzo y mensajería segura en historias clínicas interoperables (IO sintáctica, semántica, organizacional)	Posibilidad de agregar valor a los proyectos (<i>big data</i> , IA, etc.). Aprendizaje de supercomputadoras, algoritmos de predicción. Nuevas clasificaciones. En proyectos avanzados

(Continúa)

Tabla 1. Cuadro comparativo de la tecnología *smartphone* y la de computadoras (continuación)

	Tecnología <i>smartphone</i>	Tecnología PC
Empoderamiento de la familia y el equipo de salud	Comunicación permanente. Evitar pérdidas de seguimiento diagnóstico y postoperatorio. Programar la agenda. Primeras etapas: mensajería informal. Proyectos avanzados: portal personal de salud del paciente y la familia (paradigma de atención centrado en el paciente y la familia)	Para proyectos avanzados, comunicación entre el equipo multidisciplinario de salud y la familia para el seguimiento de la ROP organizado a largo plazo. Intervenciones tardías del equipo de salud. Información de prevención. Interacción a través de las HCE con APP del portal de salud del paciente
Toma de decisiones	En urgencias el <i>smartphone</i> permite comunicación de redes. Itinerancia. Obtener y compartir imágenes. Programar el seguimiento. Recordatorios. Rescate de casos perdidos	CDSS. Disponibilidad de evidencia, últimas publicaciones, recomendaciones, alertas, alarmas, agendas. Acceso a algoritmos <i>online</i> . Evita el sesgo cognitivo para tomar las decisiones correctas con información útil. La tecnología al servicio del equipo de salud, para evitar el error médico
Registro de imágenes	Muy útil y costo-eficaz para el trabajo en redes. Diferentes métodos: desde el manual hasta el manos libres. El <i>smartphone</i> permite realizar consultas inmediatas informales por mensajería o subir a los sistemas imágenes procesadas en <i>smartphone</i> a redes formales	Necesita dispositivos costosos y logística de traslado y operación. Suma un paso al proceso de imágenes y depende de la conectividad para resolver casos urgentes por telemedicina, en sitios alejados

PROYECTOS Y PROGRAMAS INTERNACIONALES Y REGIONALES DE TELEMEDICINA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Mencionaremos los proyectos internacionales más importantes y las iniciativas regionales, sustentadas por la SP-ROP. Actualmente la SP-ROP se comunica mediante un grupo regional de WhatsApp, «SP-ROP roperos de América Latina», formado por 231 miembros, que comparten imágenes y casos, en consulta y para aprendizaje conjunto, en ateneos virtuales, artículos, trabajos y novedades en la ROP, la prematuridad y sus secuelas.

Luego de lo expuesto en el capítulo es necesario construir programas regionales, adaptados a cada territorio, con los estándares de la OPS-OMS.

Diversos países y regiones han realizado proyectos de tele-ROP. Por todas las experiencias con las lecciones aprendidas y las recomendaciones de expertos en salud se sugiere comenzar con proyectos pequeños que vayan creciendo progresivamente.

e-ROP study (EE.UU.)

Un estudio multicéntrico con RetCam (R), liderado por el Dr. Graham Quinn, con muchos lineamientos de trabajo para evaluar los resultados de la telemedicina en la detección de ROP severa, su sensibilidad

y especificidad versus el *gold standard* de la oftalmoscopia indirecta. Se introdujeron los conceptos de *referral warranted* ROP y *treatment warranted* ROP mediante la evaluación de imágenes realizadas por enfermeras capacitadas especialmente en el registro y calidad de imágenes. La mayoría de los proyectos piloto regionales actuales en Latinoamérica se basan en estas investigaciones, utilizando el mismo método de registro de imágenes e implementando métodos alternativos con diferentes dispositivos en proceso de validación²³⁻²⁶.

KIDROP (India)

Utiliza una red de RetCam interoperable con los estándares internacionales HL7/DICOM. Los principios de KIDROP se basan en la filosofía de la triple T: tele-ROP, capacitación (*training*) de oftalmólogos periféricos y auxiliares oftalmológicos, en comunicación con equipos (*team*) de neonatólogos, pediatras y ginecólogos. El programa KIDROP en la India rural ha entrenado personal no médico, durante 90 días (2,000 imágenes), en tres niveles, especialmente en registrar la periferia para realizar imágenes y reportar casos usando un triaje basado en la Clasificación Internacional de ROP con colores: rojo (tratamiento), naranja (seguimiento) y verde (alta). De 51,322 imágenes realizadas hasta 2015, en 81 centros de la India, encontraron una sensibilidad, una especificidad, un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo del 95.7, el 93.2, el 81.5 y el 98.6%, respectivamente, en los resultados. Los países emergentes, como los de Latinoamérica, con aumentos de la sobrevida de los bebés prematuros y escasos expertos en ROP, necesitan programas de tele-ROP similares¹⁶.

Programa de telemedicina en la retinopatía del prematuro en Chile

En Chile se llevó a cabo un programa entre los años 2012 y 2015 donde se incluyeron 2,048 ojos con retinopatía de 1,024 bebés registrados con RetCam. Los resultados mostraron un 93% de imágenes de buena y excelente calidad, que cubrían la zona II completa. La evaluación de ROP realizada por expertos en consultoría fue posible en el 98% de los casos, se refirió para tratamiento al 4% de los casos y el resto fue evaluado en seguimiento, demostrando que la telemedicina es de utilidad para llegar a áreas donde el tamiz visual de ROP no es posible, mediante enfermeros entrenados previamente. El programa presentaba también un sistema de garantía del Estado de acceso al tratamiento, tanto en el sector público como en el privado, y programas accesorios de docencia y de respaldo médico legal. Desde la implementación del programa, lograron bajar la incidencia de ROP grave en sólo dos años, lo que marca la utilidad del trabajo en redes y las capacitaciones a través de las imágenes²⁶.

Proyectos de telemedicina en la retinopatía del prematuro en México

Un estudio internacional de México y EE.UU. demostró la utilidad de la telemedicina en la formación de expertos en ROP. Participaron 58 residentes y *fellows* distribuidos aleatoriamente en diferentes intervenciones educacionales. Los resultados del estudio determinaron que los médicos entrenados lograron mejorías estadísticamente significativas en sus competencias diagnósticas, luego de la teleeducación en ROP. Se notaron diferencias en el entrenamiento utilizando imágenes versus la competencia utilizando el oftalmoscopio indirecto para el diagnóstico clínico, y se concluyó que ambas técnicas de entrenamiento aportan valor a la capacitación de especialistas en ROP. La información se integraba durante la capacitación en ROP, y la interpretación era clínicamente más relevante que si se entrenaban solamente con imágenes. El estudio determinó que en los países emergentes las bases de datos de imágenes diagnósticas pueden proveer una mejor capacitación en el diagnóstico y manejo de la ROP, pudiendo generarse estándares para capacitar internacionalmente a médicos oftalmólogos en el cuidado de la ROP.

Otra iniciativa, con el soporte del Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO), es el *Mexican Advanced Imaging Laboratory for Ocular Research* (MAILOR). Desde este grupo se ha lanzado un proyecto piloto con

la cámara portátil de campo amplio 3nethra Neo® (Forus Health), a través de un programa de telemedicina como prueba piloto. Los resultados han determinado que las imágenes de *Forus Health* una herramienta útil, no tan costosa como el uso de grandes máquinas fijas con personal entrenado, que pueden ser leídas en forma inmediata por un experto y emitir una recomendación de tratamiento. Este modelo parece ser una buena opción de *screening* para la ROP.

A fines de 2018, se lanzó el Plan Nacional de ROP México, con el aporte de 33 oftalmoscopios binoculares indirectos y sus accesorios para pesquisa, y 18 RetCams que serán distribuidas estratégicamente para la conformación de redes, con el aporte de imágenes de ROP. Esto remarca la importancia de la comunicación entre todos los decisores y de crear consensos para proyectos. Desde el Observatorio de Telesalud, se están discutiendo las especificaciones y estándares para la teleoftalmología^{27,28}.

Telemedicina en la retinopatía del prematuro en Brasil, Paraguay, Perú y Costa Rica

Estos países cuentan con RetCam, pero está pendiente el armado de redes de tele-ROP. La República Dominicana tiene mayor facilidad por la menor cantidad de territorio a cubrir. En Brasil³¹⁻³³ el Dr. Joao Borges Filho diseñó un estudio multicéntrico, llamado *ROP Score*, con una alta sensibilidad y especificidad para determinar el riesgo de ROP grave mediante un cálculo matemático entre ganancia ponderal en las primeras seis semanas y factores de riesgo. Este importante estudio, realizado en población latina, debería incorporarse en los algoritmos de tele-ROP y referencia oportuna.

Telemedicina en la retinopatía del prematuro en Argentina: proyecto Oftalmo-ROP Argentina

En Argentina han surgido varios proyectos en los últimos años. El proyecto ROP 21: teleeducación, programa local de telemedicina, con App de desarrollo propio, permite ingresar datos e imágenes y programar controles de ROP conectados a una nube de base de datos.

En la ciudad de Buenos Aires, desde el año 2001, funciona un proyecto de redes itinerantes de láser (15 hospitales), a través de la gestión de una donación de Sightfirst del Club de Leones. El objetivo es evitar los traslados de los bebés de riesgo y disminuir sus secuelas, concurriendo el médico tratante a realizar el láser *in situ*²⁹.

En la provincia de Buenos Aires, por la misma gestión se creó la Red ROP Zona Sur VI/XI, se replicó el sistema de red itinerante (19 hospitales), con una nueva donación de un equipo láser, y se crearon unos prototipos de casco porta-*smartphone* de oftalmoscopia digital indirecta³⁰, para facilitar la curva de aprendizaje del registro *smartphone* y poder comunicarse con imágenes retinales *smartphone*, que se encuentra en proceso de validación y mejoras de resultados con el aporte tecnológico de la inteligencia artificial (IA). La creación de los dispositivos fue una respuesta a la falta de recursos, el amplio territorio por cubrir, los escasos expertos en el tema, el alto valor de las cámaras comerciales y el escaso tiempo para resolver casos urgentes y graves de ROP (24-72 h).

El proyecto Oftalmo-ROP Argentina (OROPAR) de telemedicina *smartphone* surgió a partir de toda esta explosión de las comunicaciones *smartphones* con imágenes. Los objetivos de regionalización y comunicación con referentes locales se están cumpliendo. Se formalizó esta comisión de ROP con soporte del Consejo Argentino de Oftalmología y la Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil. Se comparten casos por el chat de OROPAR (similar al chat de la SP-ROP). Hay una regionalización de los chats en subgrupos. El proyecto apunta al armado de una red nacional de tele-ROP, que progrese, en el marco de la Estrategia Nacional de Salud Digital, con los estándares de la OPS-OMS.

FACTORES QUE FAVORECEN VERSUS BARRERAS PARA LA TELEMEDICINA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

- Factores que favorecen la implementación de la HCE y los programas de tele-ROP:
- Mayor sobrevida de los prematuros de extremos bajo peso y edad gestacional.

- Pocos médicos formados en ROP.
- Costos de los traslados de pacientes. Sumar valor a la atención. Optimizar recursos en el cuidado de la salud. Gastos de los traslados de seguimiento.
- Tiempo médico legal de 24-72 h entre el diagnóstico y el tratamiento oportuno.
- Necesidad de integrar la información con los sistemas de financiación de la atención, tratamiento y seguimiento en tiempo real.
- Uso de los datos (incluidas las imágenes) integrados mediante IO para investigación y MBE.
- Mejorar el seguimiento postalta de los bebés prematuros y de las ROP tratadas.
- Integrar en la HCE los CDSS.
- Integrar la información en el seguimiento a largo plazo de los niños prematuros.
- Nuevas generaciones: los *millennials*: adherencia a tecnología *smartphone* para capacitaciones y proveer información de prevención. Portales de salud del paciente, App en *smartphone*.

Barreras a la implementación de las historias clínicas interoperables y los programas de TELE-ROP:

- Miedos:
 - Seguridad de la información: miedo del paciente o los familiares a que la información quede expuesta si es compartida.
 - Litigios: miedo de los médicos a quedar expuestos y vulnerables a sufrir litigios.
 - Pérdida de autonomía: miedo de las organizaciones a quedar expuestas a la revisión crítica.
- Falta de personal capacitado: es particular y de vital importancia en países en vías de desarrollo, donde las TIC no se han expandido todavía.
- Resistencia al cambio, la capacitación y la información sobre las ventajas del trabajo en redes para la incorporación de las mismas por parte del personal actuante.
- Contexto: hay que considerar el escenario político, la dispersión geográfica, las necesidades y los impactos de programas futuros de seguimiento de la ROP. En caso de que sean una barrera grande, se recomienda comenzar con proyectos de comunicación muy pequeños.

IMÁGENES RETINALES EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Las imágenes retinales son muy útiles en la ROP, para el diagnóstico y seguimiento evolutivo de los hallazgos del fondo de ojo, pues permiten comparar el estado de los vasos (plus, *shunts*, tortuosidad distal, plus distal), detectar la aparición de nuevas lesiones (cambios en la cresta o cordón, hemorragias, etc.) y realizar la indicación de tratamiento y su seguimiento posterior.

Clásicamente se utilizan cámaras de gran angular como la RetCam y similares. En los últimos años ha surgido la retinografía *smartphone* por técnica indirecta.

Métodos

En el último congreso mundial de ROP de 2017, en el *workshop* de tele-ROP, hubo disertaciones sobre la utilidad de la RetCam para la evaluación de la ROP, que ha liderado las imágenes en ROP durante las últimas dos décadas, y se hizo especial hincapié en el uso creciente del *smartphone* para documentar mediante fotografías de la ROP el sistema *hands-free* con casco porta-*smartphone*, diseñado por el equipo argentino (Dres. Saidman y Monteoliva), que libera ambas manos para un mejor examen de los bebés prematuros.

Uno de los mayores atractivos en los simposios sobre imágenes en la ROP es la utilidad del *smartphone* que ha unificado el grupo SP-ROP, que ha creado un chat donde 231 oftalmólogos de toda Latinoamérica comparten imágenes obtenidas con *smartphones*, para así tomar decisiones terapéuticas con ayuda de expertos. Debido a esto, los grupos chilenos, argentinos, colombianos y mexicanos han unido esfuerzos y han presentado un curso-taller, teórico-práctico, donde los asistentes pueden realizar prácticas en ojos de simulación, guiados por los expertos, llevando luego a sus lugares de origen lo aprendido en el curso, y hoy en día forman parte del chat de la SP-ROP y comparten sus casos con sus propias imágenes.

Tabla 2. Análisis comparativo entre los distintos métodos de registro de imágenes en la ROP

Método	Portabilidad	Curva de aprendizaje	Comunicación/e-salud	Imagen	Costo	Aplicabilidad
RetCam	Buena	Moderna	Buena. Depende de los sistemas de PC y la conectividad	Muy buena	Muy alto	Hospitales Base de Redes. Alta complejidad
Smartphone	Muy buena	Difícil	Muy buena. Autonomía por la memoria del <i>smartphone</i> , la nube e Internet celular	Buena. Mejorable con procesos de normalización por IA	Bajo	Tamiz visual. Telemedicina para casos graves. Seguimiento. Redes
Smartphone con casco	Muy buena	Fácil	Muy buena. Autonomía por la memoria del <i>smartphone</i> , la nube e Internet celular	Buena. Mejorable con procesos de normalización por IA	Bajo	Tamiz visual. Telemedicina para casos graves. Seguimiento. Redes
Retinografía portátil manual	Muy buena	Difícil	Buena. Depende de los sistemas de PC y la conectividad	Buena	Alto	Seguimiento en redes (útil en niños por luz infrarroja evita fotofobia en procedimiento)

Con respecto a los métodos, en la tabla 2 se describe el análisis comparativo realizado por el grupo argentino sobre las tecnologías disponibles para imágenes.

En la figura 1 se puede observar la comparación entre RetCam y *smartphone*.

Importancia de cada método en el armado de redes de telemedicina en la retinopatía del prematuro

Consideramos importante tomar en cuenta a través de relevamientos las necesidades para un proyecto de tele-ROP, los roles, las capacitaciones en el registro de imágenes, el análisis de éstas (formación de expertos telemédicos) y la aplicación de las imágenes en los programas de seguimiento a largo plazo (la ROP requiere un seguimiento de por vida, por lo que resulta indispensable incluir las imágenes en la información de salud digital del paciente). En la planificación de estas redes, se distribuyen los equipos y su complejidad. Actualmente se complementa la toma de imágenes utilizando equipos con lupas superangulares (APEC, México, OPTOS), angiografías, etc.

Métodos de registro de imágenes en la retinopatía del prematuro

En el año 2012, comenzó el registro de imágenes retinales con *smartphone*. En la tabla 3, se ofrecen *tips* para mejorar la curva de aprendizaje de registro con *smartphone*. Necesita mucha práctica, como cualquier técnica. Las cuatro P del Dr. Pedro Acevedo (Colombia) son: pulso-práctica-paciencia-perseverancia (Fig. 2). Las recomendaciones son similares para esta técnica y para el uso del casco manos libres³⁰ (Fig. 3).

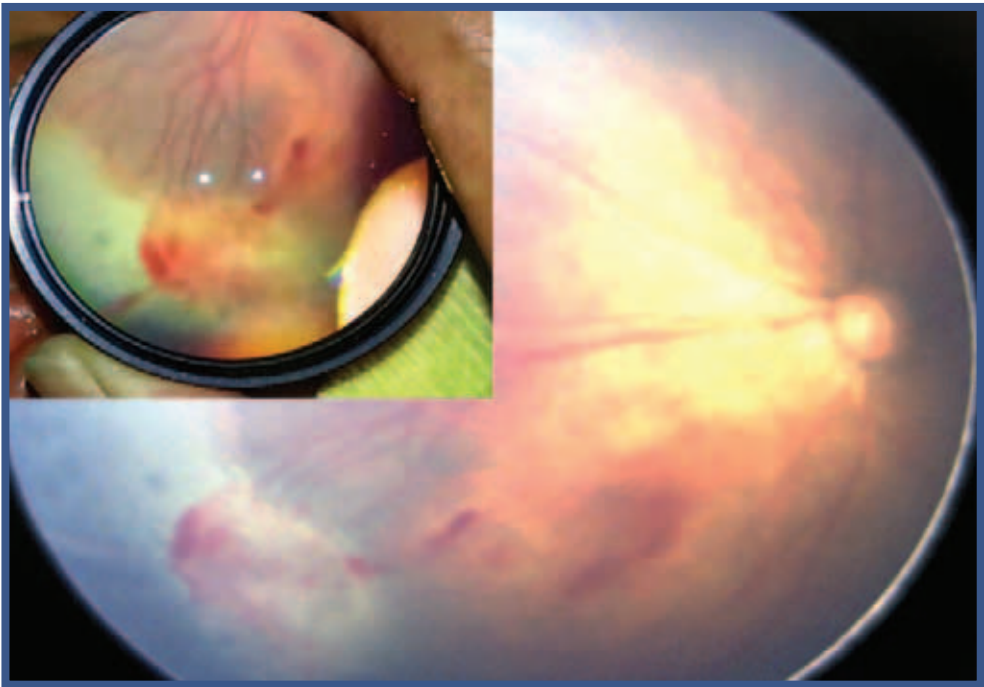


Figura 1. Imágenes comparativas de RetCam (fondo) y *smartphone* (arriba a la izquierda) de un caso de ROP y candidiasis.

Sistema
4P
–
4P
System

A photograph of Dr. Pedro Acevedo, a man in a light blue shirt and tie, using a smartphone to document a patient's condition. The patient is lying down, and the doctor is holding the phone over them.

- ▶ Pulso (Pulse)
- ▶ Paciencia (Patience)
- ▶ Perseverancia (Perseverance)
- ▶ Práctica (Practice)

Figura 2. Sistema de las cuatro P de registro *smartphone* de la ROP del Dr. Pedro Acevedo.



Figura 3. Dispositivo *hands-free* (Saidman-Monteoliva).

Tabla 3. Recomendaciones para la técnica indirecta de registro de imágenes de ROP con *smartphone*

Paso de la técnica	Tip
Preparación del ambiente	Baja iluminación del ambiente, apagar las luces de la sala. Evitar artefactos sobre la lupa
Preparación del bebé	Leche materna para evitar el estrés. Dilatación, anestesia y blefarostato; envolver al bebé en semiflexión para contenerlo
Seteo del <i>smartphone</i>	Chequear el modo 4K: buscar la configuración del <i>smartphone</i> , modo de grabación, elegir 4K (3,840 x 2,160 px). Abrir la cámara, elegir el modo video con el <i>flash</i> encendido. Colocar el zoom a partir del 50%, según la lupa utilizada (a menor cantidad de dioptrías de lupa, menor zoom por la distancia de trabajo más larga)
Durante el examen	Colocar al bebé en el borde de la servocuna o mesa de examen. Colocarse por encima del bebé y girar para ambos costados alrededor, para ir visualizando y registrando los distintos cuadrantes, como en la OBI. Buscar el reflejo rojo nítido. Colocar la lupa hasta que se formen los vasos retinales. Llenar la lupa de imagen de retina, con movimientos leves de acercamiento/alejamiento
Uso del rotador	Igual que en la oftalmoscopia indirecta, colocarse, perfilar y girar el cuerpo y la cabeza buscando visualizar por la pantalla del <i>smartphone</i> que se llene la lupa de retina
Secuencia de filmación	Se recomienda filmar la siguiente secuencia: polo posterior de la zona I (evaluación plus), cuadrante temporal, cuadrante superior, cuadrante nasal y cuadrante inferior
Edición de video	Abrir el video. Colocarlo en pausa. Deslizar el cursor buscando la imagen en pausa que nos gusta. Visualizar detalles de vasos para lograr la nitidez de la captura de pantalla. Al elegir la «foto», tomar una captura de pantalla (<i>screenshot</i>), que es muy útil para evaluar con más detalle
Edición de fotogramas	Abrir la foto, elegir la opción «Editar», mejorar el brillo, el contraste y la estructura, y guardar los cambios. Pueden elegirse programas de edición que cortan con forma redonda para cortar la parte metálica de la lupa y reconstruir las imágenes, a modo de rompecabezas
Identificación de retinografía	Colocar ID con los datos del bebé y la fecha de registro
<i>Upload</i> a la base de datos	Armar en una nube una carpeta e identificarla con los datos del bebé, para subir siempre en esa carpeta los registros de fotos, reconstrucciones y minivideos de la ROP

Presente y futuro de las imágenes en la retinopatía del prematuro

En los últimos años, las presentaciones de trabajos de investigación en *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO) versan en su mayoría sobre imágenes en oftalmología y el agregado de valor dado por las nuevas herramientas informáticas aplicadas a la salud: *big data*. Inteligencia artificial (aprendizaje automático, aprendizaje profundo) y cada vez crece más la ciencia de datos ligada a la ciencia de la computación, aplicadas a la salud y la ROP³³⁻³⁹. Cada vez surgen más algoritmos de predicción que ayudan a tomar decisiones basadas en evidencias, y las computadoras realizan diagnósticos con

igual sensibilidad y especificidad que los especialistas. Esto significa que debemos aprender, a partir de este cambio de paradigma, a aprovechar y utilizar la tecnología, para tomar mejores decisiones en los cuidados de nuestros bebés prematuros, anticipando los errores. Las decisiones siempre serán tomadas por los equipos de salud, sustentadas por estos nuevos datos y las evidencias, centradas en la comunidad y el paciente. Los sistemas informáticos nos ayudarán a estudiar mejor la ROP y evaluar mejor los resultados de las decisiones en el cuidado de la ROP.

METAS A FUTURO EN PROYECTOS DE TELEMEDICINA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

- Capacitaciones permanentes en registro de imágenes y uso de la información para tele-ROP.
- Capacitaciones en conceptos de informática en salud, para comprender las metas y armar proyectos coherentes con los estándares de la OPS-OMS, que sean aplicables y crezcan progresivamente, siempre priorizando la protección de datos sensibles de la historia clínica e IO.
- Capacitaciones: las nuevas generaciones (*millennials*): formar residentes en salud digital y prevención de la ceguera.
- Valor de las imágenes en el seguimiento durante la internación en unidad de cuidado intensivo neonatal (NICU), indicación de tratamiento y seguimiento a largo plazo.
- Priorizar el uso de la tecnología *smartphone*, por su costo-efectividad, portabilidad, mejora continua y compatibilidad con las computadoras.
- Conectar proyectos locales con otros de otras regiones, interoperando con estándares.
- Cobro por el trabajo en redes de tele-ROP: jerarquización del capacitador, imagenólogo y consultor en tele-ROP. Actualmente las coberturas en salud están trabajando en el tema.
- Con soporte de sociedades internacionales como la SP-ROP y *Panamerican Association of Ophthalmology* (PAAO), construcción de redes de capacitación y uso de información para la gestión de la prevención de la ceguera (proyecto de tele-ROP de la SP-ROP, países conectados mediante los estándares de la OPS-OMS).
- Empoderamiento del trabajo en el equipo de neonatología. Uso de la información en salud en la toma de decisiones. Nuevos paradigmas. Nuevos algoritmos. Protocolos.
- Protocolos de consultas sincrónicas y asincrónicas de tele-ROP.
- Promover en futuras investigaciones el uso de las herramientas informáticas de IA y todas sus áreas, *big data* y su utilización para nuevos algoritmos de predicción.
- En los sistemas de historia clínica avanzados (como condición deben cumplir los requisitos de los estándares), pueden ser muy útiles en el manejo de la ROP los sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas (*Clinical Decision Support Systems* [CDSS]) que pueden ayudar a evitar errores médicos al aportar en tiempo oportuno evidencia sobre cada caso, recordatorios, alarmas y recomendaciones, para el equipo de salud y la familia (a través de la App del portal de salud), empoderando el trabajo permanente de prevención que requieren la prematurez y la ROP.

CONCLUSIONES

La ROP es una enfermedad que requiere la intervención de todo el equipo de salud en acciones de prevención. Los sistemas de información en salud ofrecen herramientas indispensables para ese trabajo en todos los niveles de prevención, para evitar la prematurez y la ROP.

Es fundamental la participación e integración del equipo de salud con la familia en nuevos paradigmas centrados en el paciente y la comunidad.

Las nuevas tecnologías ponen al alcance de nuestras manos recursos muy valiosos para trabajar en comunicación, armando equipos, evaluar las necesidades y actuar en consecuencia.

Creemos que el trabajo en redes itinerantes, sustentadas en procesos de tele-ROP a través de los *smartphones*, será parte de este cambio, gradual, que puede iniciarse como un proceso de comunicación

costo-efectivo, transformándose con el soporte de las sociedades científicas y autoridades en salud en procesos más complejos y cuidadosos, siguiendo las recomendaciones de e-salud de la OPS OMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-94.
2. Cockey CD. Premature births hit record high. *AWHONN Lifelines*. 2005;9:365-70.
3. Shennan AH. Why should preterm births be rising? *BMJ*. 2006;332:924-5.
4. Gilbert C. Characteristics of Infants with Severe Retinopathy of Prematurity in Countries With Low, Moderate, and High Levels of Development: Implications for Screening Programs. *Pediatrics*. 2005;115:e518-25.
5. Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A, Gilbert C. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:720.
6. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol*. 2006;90:268-71.
7. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84:77-82.
8. Kumar N, Wani VB, Al Sabti K. Retinopathy of prematurity in Asian Indian babies weighing greater than 1250 g at birth. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56:166; author reply 166-7.
9. PHO-WHO. Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. [Internet]. Disponible en: http://iris.paho.org/xmli/bitstream/handle/123456789/34949/9789275320020resumo_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
10. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 2017;62:257-6.
11. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: a multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:77-119.
12. Richter GM, Williams SL, Starren J, Flynn JT, Chiang MF. Telemedicine for Retinopathy of Prematurity Diagnosis: Evaluation and Challenges. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:671-85.
13. Ryan MC, Ostmo S, Jonas K, et al. Development and Evaluation of Reference Standards for Image-based Telemedicine Diagnosis and Clinical Research Studies in Ophthalmology. *AMIA Annu Symp Proc*. 2014;2014:1902-10.
14. Chiang MF, Keenan JD, Starren J, et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:322-7.
15. Chan RV, Chiang MF, Reynolds JD. Incorporating Imaging in an ROP Screening Practice. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49(3):134-6.
16. Vinekar A, Jayadev C, Bauer N. Need for telemedicine in retinopathy of prematurity in middle-income countries: e-ROP vs KIDROP. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:360-1.
17. Jackson KM, Scott KE, Graff Zivin J, et al. Cost-utility analysis of telemedicine and ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity management. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:493-9.
18. Plazzotta F. Informática en salud orientada a la comunidad. Edición de Kindle.
19. Joo-hak C. The benefits of ubiquitous healthcare. *Korea IT Times*. 2008.
20. Joo-hak C. Defining the perfect ubiquitous healthcare information system. *Korea IT Times*. 2008.
21. Organización Panamericana de la Salud. Conversaciones sobre eSalud. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2014.
22. Campos F. Principios de interoperabilidad en salud y estándares. Edición de Kindle.
23. Quinn GE, Ying GS, Pan W, Baumritter A, Daniel E. Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Detection of Potentially Severe Retinopathy of Prematurity by Remote Image Grading. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:982-6.
24. Quinn GE, Ying GS, Daniel E, et al. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1178-84.
25. Morrison D, Bothun ED, Ying GS, et al. Impact of number and quality of retinal images in a telemedicine screening program for ROP: results from the e-ROP study. *J AAPOS*. 2016;20:481-5.
26. Ossandón D, Zanolli M, Stevenson R, et al. A national telemedicine network for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2018;22(2):124-7.
27. Biten H, Redd TK, Moleta C, et al. Diagnostic Accuracy of Ophthalmoscopy vs Telemedicine in Examinations for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(5):498-504.
28. Patel SN, Martínez-Castellanos MA, Berrones-Medina D, et al. Assessment of a Tele-education System to Enhance Retinopathy of Prematurity Training by International Ophthalmologists-in-Training in Mexico. *Ophthalmology*. 2017;124(7):953-61.
29. Pozzi Azzaro M, Cappa N, Brussa M. Bebés operados de retinopatía del prematuro (ROP): ¿cómo sigue la historia? Buenos Aires: Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
30. Saidman G, Monteoliva G, Urrets-Zavalía JA. Headband-mounted holder for hands-free indirect funduscopy through a smartphone. 2016. [Internet].
31. Skalet AH, Quinn GE, Ying GS, et al. Telemedicine screening for retinopathy of prematurity in developing countries using digital retinal images: a feasibility project. *J AAPOS*. 2008;12(3):252-8.
32. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianny RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)*. 2012;26(3):400-6.
33. Ventura CVOC, Vieira Oliveira C, Williams SL, Chiang MF. Telemedicine for Retinopathy of Prematurity Diagnosis. *Digital Teleretinal Screening*. 2012. p. 169-76.
34. Erdogmus D, Bolon-Canedo V, Ataer-Cansizoglu E, et al. Dealing with inter-expert variability in Retinopathy of Prematurity through machine learning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(7). [ARVO Annual Meeting Abstract].
35. Chiang MF, Brown JM, Yildiz V, et al. Artificial intelligence in retinopathy of prematurity: identification of clinically significant retinal vascular findings using computer-based image analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018. [ARVO Annual Meeting Abstract].

36. Chiang MF, Brown JM, Yildiz V, et al. Artificial intelligence in retinopathy of prematurity: identification of clinically significant retinal vascular findings using computer-based image analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018. [ARVO Annual Meeting Abstract].
37. Ataer-Cansizoglu E, Bolon-Canedo V, Campbell JP, et al. Computer-Based Image Analysis for Plus Disease Diagnosis in Retinopathy of Prematurity: Performance of the «i-ROP» System and Image Features Associated With Expert Diagnosis. *Transl Vis Sci Technol*. 2015 30;4(6):5. eCollection 2015 Nov.
38. Chiang MF, Gelman R, Williams SL, et al. Plus disease in retinopathy of prematurity: development of composite images by quantification of expert opinion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):4064-70.
39. Chiang MF, Brown JM, Yildiz V, et al. Artificial intelligence in retinopathy of prematurity: identification of clinically significant retinal vascular findings using computer-based image analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018. [ARVO Annual Meeting Abstract].

Unidades móviles portátiles para tamizaje

JOSÉ GREGORIO ASILIS MERA Y NATALIA MATTI

A pesar del avance en la tecnología y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP), todavía muchos bebés quedan ciegos por la falta de un diagnóstico oportuno. Una de las razones principales es la falta de médicos expertos para ver a todos los prematuros. Las cámaras portátiles se han convertido en la herramienta perfecta para poder practicar telemedicina y documentar los casos, con acceso a Internet, cámara de campo amplio y técnicos entrenados.

Varios estudios internacionales (SUNDROP, E-ROP, Photo-ROP) han demostrado la seguridad, viabilidad y costo-efectividad del tamizaje de los prematuros¹⁻³.

En 2008 el Dr. Anand Vinekar, de la India, desarrolló el programa KIDROP, el programa de telemedicina más grande del mundo para la detección y tratamiento de los bebés con ROP. Viaja con su equipo a lugares rurales y remotos de su país. Logró con su ejemplo que el gobierno de la India imitara su labor y expandiera el mismo modelo en todo el país. Las nuevas guías incluyen tomar imágenes de campo amplio en todos los bebés prematuros y enviarlas a un lugar de valoración donde se diagnosticará el estadio de la enfermedad de forma precisa por retinólogos entrenados que determinarán a cual bebé tratar u observar.

TIPOS DE UNIDADES MÓVILES EN EL MERCADO

La cámara más común para el tamizaje de la ROP es la RetCam, una cámara de campo con 130 grados, que puede tomar fotos del polo posterior y la periferia en los prematuros; es muy costosa⁵.

La cámara 3nethra Neo® (Bangalore, India) es una cámara liviana con luz led y campo de 120 grados.

Existen las cámaras de no contacto Pictor y Horus, pero es muy difícil lograr fotos de la periferia extrema con ellas.

SOLUCIÓN

El programa KIDROP ha demostrado con los años que la estrategia de llegar a los niños cubre más del 90% de la valoración de todos los prematuros en su país, al comparar con el esquema de las madres que llevan a sus hijos a la consulta (10-14%), médicos entrenados que viajan una vez a la semana a los pueblos (34-58%) y teniendo las cámaras RetCam en todos los hospitales (88-95%)⁴.

INSPIRACIÓN

En el año 2013 iniciamos un programa de telemedicina para diagnosticar y evitar la ROP en la zona norte de la República Dominicana (Fig. 1). Nuestro modelo a seguir e inspiración fue el Dr. Anand Vinekar, director del programa KIDROP en la India.



Figura 1. Fases del programa «No ROP en República Dominicana. Hacia un país sin niños ciegos».

La mayor limitante es el valor económico de las cámaras portátiles. Ellos en la India, un país con una población de alrededor de 1,400 millones de habitantes, están haciendo prototipos de cámaras portátiles Neo Forus parecidas a la RetCam Shuttler pero mucho más económicas.

NUESTRA SITUACIÓN REAL

La República Dominicana ocupa el cuarto lugar en Latinoamérica con una tasa de prematuridad del 10.8%. El primer lugar lo ocupa Haití, con el 14.1% (Fig. 2). Como países hermanos, que compartimos la misma isla, divididos por una línea imaginaria, tenemos un problema mayor al poseer la tasa de natalidad más alta en América.

Desde el año 2006 un pequeño grupo de retinólogos de Santo Domingo y Santiago estamos diagnosticando y tratando a todos los prematuros que llegan a nuestras ciudades grandes. Hemos conseguido equipos láser por medio de donaciones que hoy en día se siguen usando en beneficio de los prematuros.

NECESIDAD DE LLEGAR A LOS NIÑOS

A pesar de la gran labor que venimos haciendo en nuestro país desde hace 12 años viendo a los niños en las dos ciudades más importantes de la República Dominicana (Santo Domingo y Santiago), dando información a través del medio televisivo, las redes sociales y la radio, todavía vemos casos que nos llegan tarde por razones de mala información y traslado a nuestras ciudades. Por ello, en la zona norte del país hace siete años iniciamos el programa «No ROP en RD, hacia un país sin niños ciegos». El objetivo del programa es viajar y llegar a los niños. Hemos adquirido una cámara RetCam portátil y viajamos hacia ellos. En nuestro caso tenemos la dicha de contar con el programa internacional «Mamá Canguro», que está establecido en varias ciudades del país: ellos nos esperan con los bebés dilatados y nosotros los vemos y tratamos de forma gratuita (Figs. 3-5).

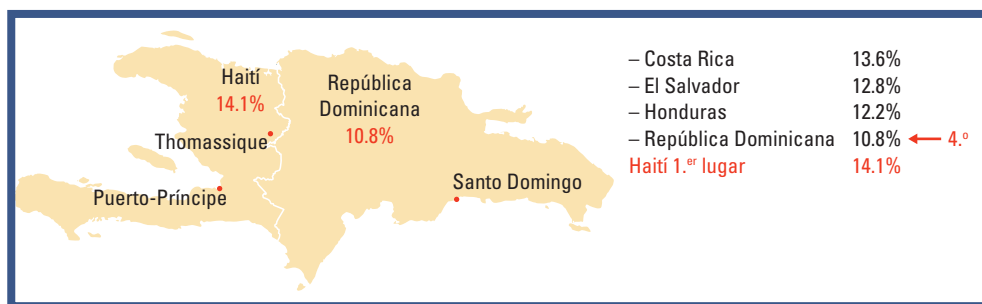


Figura 2. Porcentaje de nacimientos prematuros en América latina. Haití ocupa el primer lugar.



Figura 3. Valorando prematuros en República Dominicana.



Figura 4. Programa mamá canguro en República Dominicana.

CÓMO TRABAJAMOS

Tenemos un equipo técnico (chofer, enfermera y médico oftalmólogo general) que viaja a tres lugares de la zona norte de nuestro país para ver a los bebés prematuros del área. Usan una cámara RetCam portátil (Clarity MSI, EE.UU.). Ya están entrenados en la clasificación internacional. Toman las imágenes y envían por Internet las de los casos que ameritan tratamiento de láser, inyección o cirugía de vítreo-retina. El mismo día se corrobora el diagnóstico y se agenda el tratamiento a la brevedad.



Figura 5. Llevando la tecnología a las diferentes ciudades de República Dominicana.

QUÉ NOS FALTA

Necesitamos el soporte del Gobierno y que se apruebe la valoración oftalmológica de los prematuros en la República Dominicana a nivel legislativo. Necesitamos médicos jóvenes que quieran seguir este proyecto y el soporte del sistema de salud para poder llegar a más centros de primer nivel en las 31 provincias del país.

UNIDADES MÓVILES PORTÁILES PARA TAMIZAJE EN BAJA CALIFORNIA (MÉXICO)

A partir del año 2009 iniciamos las valoraciones para descartar ROP en las ciudades de Tijuana, Mexicali y Ensenada, en el estado de Baja California, en el norte de México. Enfrentados con el reto de



Figura 6. Estudio de RetCam.



Figura 7. RetCam portátil.

visitar tres ciudades diferentes semanalmente se implementó el uso de la RetCam portátil (Clarity, EE.UU.) como herramienta de soporte para el tamizaje a distancia.

El programa de ROP Baja California (BC) está conformado por un coordinador en cada hospital que coordina con los pediatras la selección de los pacientes según los criterios de inclusión: recién nacidos antes de las 34 semanas de gestación y peso al nacer menor de 1,750 g. Una vez detectados los pacientes, se hace el primer contacto con los padres para darles información y concientizarlos sobre la magnitud del problema y la importancia de las valoraciones y del seguimiento. El coordinador también es responsable de tomar los datos, que incluyen el nombre del paciente, la fecha de nacimiento, la edad gestacional, el peso al nacer, el número de expediente y el número de teléfono para evitar la pérdida durante el seguimiento. Esta información se almacena en una cuenta de Dropbox para que todos los que participamos en el tamizaje podamos tener acceso a ella (Tabla 1).

EL EQUIPO

El equipo está conformado, además de por el coordinador, por un chofer y un enfermero que realiza los estudios. Las valoraciones se llevan a cabo semanalmente, el mismo día de la semana y en el mismo horario. El coordinador de cada hospital se encarga de captar a los pacientes del día y de preparar a los recién nacidos para la valoración aplicando las gotas que dilatan la pupila. Una vez realizados los estudios, se le entrega por escrito el reporte al coordinador de cada hospital para que registre los datos y sea el intermediario con los familiares y pediatras para poder programar las consultas de seguimiento. Los coordinadores también se encargan de registrar a los pacientes que serán valorados por primera vez en cada visita (Figs. 6 y 7).

De manera rutinaria se visitan tres hospitales con unidades de cuidados intensivos neonatales. Por todo esto creemos que es fundamental que en cada hospital con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) exista un coordinador de ROP que lleve a cabo todas estas tareas tan importantes.

IMÁGENES

Las sesiones de imágenes se realizan en el consultorio asignado por cada hospital o en el área de cuidados intensivos neonatales con la asistencia de una enfermera del propio hospital. El estudio se hace

Tabla 1. Tabla de datos														
Área	Sexo	Expediente	SDG	Peso	FN	Mes	Nota	Febrero		Marzo			Abril	
								21	28	7	14	21	28	4
CE	F	1305078	33	1,305	22-feb-13	22-mar-14	Viernes 24 láser					GO ZII		
UCIN	M	1303155	27	1,155	28-ene-13	28-feb-13	Posláser		GO ZII		GO ZII LP		GIII+L	RPL RPL
UCIN	F	1307308	28	1,245	21-mar-13	21-abr-13	1.º vez							1
INTER	F	1305139	31.2	1,050	25-feb-13	25-mar-13	25 abril						GO	GO ZII
INTER	M	Referendo	28		25-nov-12	25-dic-13	1.º vez							GIIAO
Cuna	F	1301862	33.5	1,075	17-ene-13	17-feb-13	23 mayo	1		L		PL		
Cuna	F	1301861	33.5	1,430	17-ene-13	17-feb-13	23 mayo	GIII+L	PL			PL		
Cuna	M	3005806	36	1,885	1-mar-13	1-abr-13	GO, preplus					GO PP	X	AVAS
CE	F	1302625	30.2	1,355	26-ene-13	26-feb-13	No ROP				No ROP			
CE	F		32	1,350	14-feb-13	14-mar-13	Evolución						GO ZII	Alta

SDG: Semana de gestación.

bajo anestesia tópica (tetracaína al 0.5%) y se intenta tomar seis imágenes como mínimo de todos los pacientes. Para empezar se toma la imagen del segmento anterior sin lente y después con la lente de 130 grados se toma la del polo posterior, temporal zona III, nasal, inferior y superior. Las imágenes con enfermedad se guardan y envían para su valoración a distancia.

CONCLUSIÓN

Los modelos de tamizaje con unidades móviles que hemos presentado nos han servido para detectar de manera más eficiente los casos de ROP a distancia. La RetCam portátil nos ha permitido sostener la cobertura de atención en tres ciudades diferentes y así lograr la detección oportuna y evitar la pérdida de pacientes. Por último, hay que resaltar la importancia del trabajo en equipo para lograr el objetivo final, que es evitar la ceguera en los recién nacidos prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, et al. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):101-6.
2. Quinn GE, Ying GS, Daniel E, et al. Validity of a Telemedicine System for the Evaluation of Acute-Phase Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132:1178-84.
3. Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (Photo-ROP) Cooperative Group. The photographic screening for retinopathy of prematurity study (photo-ROP). Primary outcomes. *Retina*. 2008;28(3 Suppl):S47-54.
4. Vinekar A, Gilbert C, Dogra M, et al. The KIDROP model of combining strategies for providing retinopathy of prematurity screening in underserved areas in India using wide-field imaging, telemedicine, non-physician graders and smart phone reporting. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:41-9.
5. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2006;10(2):107-11.

Programas de validación de imágenes

PAULINA RAMÍREZ NERIA, RENATA DEL CARMEN GARCÍA FRANCO Y ALEJANDRO ARIAS GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) continúa siendo la primera causa de ceguera prevenible en los niños mexicanos. Debido a factores económicos, legales e inconveniencias en el flujo de trabajo, el número de especialistas con el entrenamiento adecuado para el diagnóstico y el tratamiento de la ROP ha disminuido¹. Los sistemas de telemedicina, al utilizar imágenes de la retina para detectar enfermedades que amenazan la vista, pueden ofrecer una solución a este problema de manera rentable y eficiente. Los sistemas que puedan identificar con precisión las características anatómicas asociadas con la severidad de la ROP (enfermedad plus, enfermedad en zona I, estadio III o peor de ROP) podrían aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de los niños que requieran ser valorados por un especialista y disminuir así el número de ciegos por esta enfermedad².

El uso de la tecnología moderna y el desarrollo de la fotografía de fondo de ojo de campo amplio, junto con la capacidad de enviar imágenes digitales electrónicamente a lugares remotos, ha permitido el desarrollo de sistemas de evaluación basados en telemedicina (Fig. 1). Estos sistemas tienen el potencial de permitir que el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad se realicen vía remota, y dejar de lado la necesidad de exámenes seriados en las unidades de cuidado neonatal³.

Se ha requerido el desarrollo de múltiples estudios para la validación de imágenes en el diagnóstico de la ROP, a través de los cuales se ha determinado la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de los diferentes componentes y tipos de la enfermedad, comparando este método de evaluación y diagnóstico con el patrón de oro, que es la oftalmoscopia indirecta.

HISTORIA DEL PROCESAMIENTO DE IMÁGENES RETINIANAS

La primera fotografía retiniana que mostraba claramente los vasos retinianos la obtuvo el oftalmólogo alemán G. Gerloff en 1891⁴, y en 1910 A. Gullstrand desarrolló la primera cámara de fondo de ojo, por la que obtuvo el Premio Nobel en 1911. Al tratarse de un método seguro y costo-efectivo, la fotografía de fondo de ojo se mantiene como el principal método de imagen para documentar las enfermedades retinianas^{4,5}.

Matsui, et al. llevaron a cabo la primera publicación sobre un método para realizar análisis de las imágenes retinianas. Su abordaje se basó en la morfología matemática, y utilizando diapositivas angiográficas retinianas con fluoresceína digitalizadas lograron obtener imágenes enfocadas en la segmentación de los vasos de la retina⁶.

El primer método que detectó estructuras anormales en el fondo de ojo se reportó en 1984, cuando Baudoin, et al. describieron un método de análisis de imágenes para la detección de microaneurismas en la retinopatía diabética, también basándose en el uso de diapositivas de fluorangiografías digitalizadas⁷. El cambio más dramático en cuanto al análisis de las imágenes de fondo de ojo surgió en 1990 con el

desarrollo de imágenes retinianas digitales y la expansión de técnicas de imagen basada en filtros, lo que aumentó rápidamente el número de publicaciones hasta el día de hoy⁴.

ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES DE FONDO DE OJO

Se define como imagen de fondo de ojo al proceso mediante el cual una representación en 2D del tejido semitransparente tridimensional de la retina se proyecta en un plano de imagen utilizando la luz reflejada a partir de esta estructura. De esta manera las fotografías libres de rojo y a color, así como las fotografías estereoscópicas de fondo de ojos, se incluyen dentro de esta definición, dejando de lado las imágenes por tomografía de coherencia óptica⁴. Dentro de los tipos de fotografía de fondo de ojo se incluyen las fotografías estándar, que proporcionan imágenes de 30-50° (incluyendo mácula y nervio óptico), las de campo amplio (50-100°) y las de campo ultraamplio (150-200°).

Los puntos a considerar para el análisis de las imágenes incluyen:

- Cuantificación de la calidad de la imagen:
 - Calidad.
 - Detección de artefactos.
 - Detección de lesiones retinianas.
- Localización y segmentación de las estructuras retinianas:
 - Vasos retinianos:
 - Clasificación de arteria y vena.
 - Detección de oclusiones vasculares.
 - Fóvea.
 - Nervio óptico.
- Segmentación de anomalías.



Figura 1. Adquisición de imágenes de fondo de ojo con cámara de campo amplio portátil en unidad de cuidado neonatal (*3nethra Neo, Forus Health*).

ANÁLISIS AUTOMÁTICO DE IMÁGENES RETINIANAS

El alto costo y tiempo necesario para la formación de especialistas en oftalmología ha favorecido el aumento del uso de imágenes retinianas como métodos de tamizaje en poblaciones extensas con acceso limitado a los servicios de salud, de tal manera que el número de imágenes que los especialistas tienen para analizar muchas veces sobrepasa la capacidad de los centros, por lo que el análisis automático de las imágenes suponía el siguiente paso en la historia de la telemedicina. El análisis automatizado de las imágenes retinianas tiene como objetivo disminuir la variabilidad interobservador e intraobservador, aumentar la precisión en el manejo terapéutico de los pacientes y beneficiar a la sociedad, al incrementar la productividad de los médicos que realizan el tamizaje oftalmológico en población abierta⁴.

Actualmente existen varios grupos internacionales de investigación de análisis automático de imágenes retinianas (ARIA), aunque los métodos de validación de estos algoritmos no se han estandarizado y todavía no hay un acuerdo entre los diferentes grupos. Las limitaciones para lograr un consenso incluyen: la dificultad para manejar la variabilidad de las anotaciones de los expertos, la falta de homogeneidad en poblaciones de la vida real para la creación de bases de datos y la definición aceptada de estándar de oro aplicada en diferentes contextos⁸.

Los algoritmos ARIA disponibles hoy en día tienen como propósito:

- Tamizaje y/o monitoreo: identificar imágenes que muestren signos de una condición blanco. Las imágenes que resulten positivas se envían a un centro de referencia. Los procesos de calidad aceptan un límite de falsos positivos para evitar el uso innecesario de recursos. De gran utilidad en pesquisa de retinopatía diabética.
- Diagnóstico y estratificación de riesgo asistido por computadora: utilizado, por ejemplo, en el diagnóstico de la ROP e identificación de la enfermedad plus midiendo tortuosidad y diámetro vascular, no detectados fácilmente por los exploradores clínicos. Estos algoritmos deben demostrar ser más precisos que el diagnóstico en ausencia de computadoras o generar datos enriquecedores para mejorar el abordaje clínico.
- Biomarcadores: apuntan a determinar si la presencia de características objetivas en las imágenes retinianas tiene una relación estadísticamente significativa con condiciones o resultados específicos⁸.

ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DE LAS FOTOGRAFÍAS DE FONDO DE OJO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

En diversos estudios se han comparado la sensibilidad y la especificidad entre el estándar de oro en el tamizaje de la ROP –la oftalmoscopia indirecta binocular– versus el análisis de fotografías de la retina de pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad realizado por lectores entrenados. Los resultados son buenos y comparables (Tabla 1).

A través de un estudio retrospectivo realizado por Dai, et al. se logró determinar la eficacia de las fotografías de fondo de campo amplio en el diagnóstico de la ROP. Este método tuvo una sensibilidad del 100% (IC 95%: 76.2-100%) y una especificidad del 97.9% (IC 95%: 93.4-99.7%) para el diagnóstico de la ROP que requiere tratamiento. Los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de las fotografías de campo amplio fueron del 84.6% (IC 95%: 57.8-97.3%) y el 100% (IC 95%: 96.9-100%), respectivamente⁹.

En otro estudio observacional, Quinn, et al. determinaron que la sensibilidad para diagnosticar la ROP que requiere tratamiento a través de fotografías fue del 90.0% (IC 95%: 85.4-93.5%) y la especificidad del 87.0% (IC 95%: 84.0-89.5%), con un VPN del 97.3% y un VPP del 62.5%².

El e-ROP fue un estudio de cohorte, observacional y multicéntrico realizado desde el 1 de julio de 2010 hasta el 30 de junio de 2014. Especialistas con experiencia en la ROP capacitaron a un grupo de lectores, los cuales fueron certificados para detectar cambios por la ROP en las imágenes digitales. Se desarrolló un centro de lectura de ROP con un *hardware* estándar, acceso seguro a Internet y un *software* de visualización de imágenes personalizado con una forma de calificación electrónica. Se desarrolló un protocolo detallado para la calificación. Teniendo como base los resultados de las graduaciones de los lectores entrenados, un algoritmo computarizado determinó si la ROP que requería tratamiento (definida como presencia de enfermedad plus, ROP en zona I y ROP en estadio III o peor) estaba presente en las imágenes digitales de fondo de ojo de recién nacidos con un peso inferior a 1,251 g incluidos desde el 25 de mayo de 2011 hasta el 31 de octubre de 2013. Para la realización del estudio, se entrenaron y certificaron cuatro lectores, y se calificaron un total de 5,520 sets de imágenes, el 24.5% de las cuales tenía por lo menos un componente de ROP que requiere tratamiento. En cuanto a los componentes individuales de la ROP que requiere tratamiento, el 3.9% de las imágenes correspondía a enfermedad plus, el 12.4% a ROP en zona I y el 16.9% a ROP en estadio III o peor. El índice kappa (κ) calculado entre los lectores ($n = 80$ sets de imágenes) fue de 0.72 para la ROP que requiere tratamiento (IC 95%: 0.52-0.93), 0.57 para enfermedad plus (IC 95%: 0.37-0.77), 0.43 para ROP en zona I (IC 95%: 0.24-0.63) y 0.67 para ROP en estadio III o peor (IC 95%: 0.47-0.88). El índice κ calculado entre la primera y segunda graduación fue de 0.77 para la ROP que requiere tratamiento (IC 95%: 0.57-0.97), 0.87 para enfermedad plus (IC 95%: 0.67-1.00), 0.70 para ROP en zona I (IC 95%: 0.51-0.90) y 0.77 para ROP en estadio III o peor (IC 95%: 0.57-0.97). Teniendo en cuenta los resultados, se puede afirmar que el sistema e-ROP es útil para capacitar y certificar a personal no médico a realizar la lectura de imágenes de ROP potencialmente grave de manera confiable y con buena consistencia entre lectores².

Tabla 1. Estudios nivel I que examinan la detección de la ROP moderada-severa con el uso de fotografías digitales ³									
Autor (año)	Institución/Periodo de tiempo	Número de pacientes	Criterios de inclusión	Resultado - % con resultado por estándar de referencia	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	
Ells, et al. (2003)	Foothills Hospital and Alberta Children's Hospital Noviembre de 2000 – noviembre de 2001	44	Edad gestacional < 30 semanas y peso < 1,500 g o riesgo de ROP	ROP que requiere tratamiento o ROP* – 32%	100 (85-100)	96 (86-100)	92 (74-99)	100 (92-100)	
Chiang, et al. (2006)	Jackson Memorial Hospital Enero de 1999 – diciembre de 2000	64	< 1,300 g o 1,300-1,800 g con > 72 h de oxigenoterapia	ROP tipo 2 o peor ROP* – 21% Tipo 1 o peor ROP* (requiere tratamiento) – 11%	77 (70-84) 87 (79-95)	96 (94-98) 96 (95-98)	83 (76-90) 74 (64-83)	94 (92-96) 98 (97-99)	
Wu, et al. (2006)	Children's Hospital Boston and Brigham and Women's Hospital NICUs Agosto de 2003 – enero de 2004	43	Edad gestacional < 32 semanas o < 1,500 g o alto riesgo de ROP	Tipo 2 o peor ROP* – 5%	100 (16-100)	97 (87-100)	67 (9-99)	100 (91-100)	
Photo-ROP (2008)	6 sitios de estudio Febrero de 2001 – febrero de 2002	51	Edad gestacional < 31 semanas y < 1,000 g	ROP* clínicamente significativa – 58%	92 (81-97)	37 (23-52)	67 (55-77)	76 (53-92)	
Dhaliwal, et al. (2009)	Edinburgh Royal Infirmary NICU Junio de 2004 – mayo de 2007	81	Edad gestacional < 32 semanas o < 1,500 g	Estadio III – 6% Enfermedad plus – 4%	57 (29-82) 80 (44-97)	68 (63-73) 98 (95-99)	62 (32-86) 62 (32-86)	68 (63-73) 99 (97-100)	
Dai, et al. (2011)	Auckland City Hospital Junio de 2006 – diciembre de 2007	108	-	Tipo 1 o peor ROP* (requiere tratamiento)	100 (72-100)	98 (93-100)	85 (55-98)	100 (96-100)	
Quinn, et al. (2014)	12 centros de EE.UU. y uno de Canadá Mayo de 2011 – octubre de 2013	1,257	< 1,251 g	ROP en zona I, estadio III de ROP o peor o enfermedad plus – 19.4%	90 (85-94)	87 (84-90)	62.5	97.3	

NA: no aplica.

*Tipo 1 (requiere tratamiento). Cualquier estadio en zona I con o sin enfermedad plus; estadio III en zona I con o sin enfermedad plus; estadio II o III en zona II con enfermedad plus. La ROP tipo 2 se define como en estadio I o II en zona I sin enfermedad plus, o en estadio III en zona II sin enfermedad plus. La ROP que requiere tratamiento se definió como cualquier estadio de ROP en zona I, presencia de enfermedad plus o presencia de estadio III de ROP. La ROP clínicamente significativa se definió como cualquier estadio de ROP en zona I sin dilatación ni tortuosidad vascular; estadio II en zona II con dilatación y tortuosidad vascular en máximo un cuadrante; estadio III en zona II con dilatación y tortuosidad vascular en máximo un cuadrante; cualquier dilatación y tortuosidad vascular en los ojos en los cuales las características de la cresta no fueron interpretables (no se tomaron imágenes o tenían mala calidad), o cualquier estadio de ROP en los cuales las características del disco (enfermedad plus) no se pudieran interpretar (no se tomaron imágenes o la calidad de la imagen es deficiente).

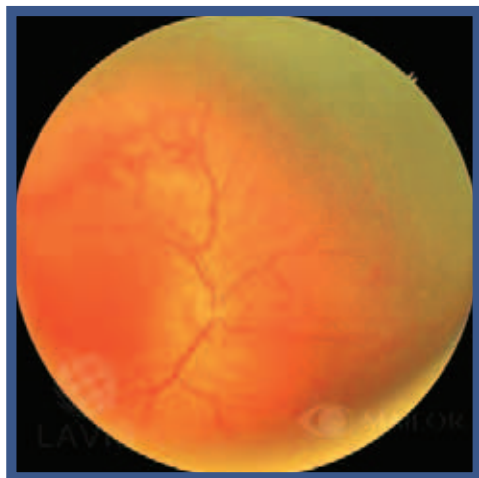


Figura 2. Fotografía de campo amplio de ojo derecho de un paciente con retinopatía del prematuro agresiva posterior (cortesía del Mexican Advanced Imaging Laboratory for Ocular Research (MAILOR), Instituto Mexicano de Oftalmología IAP).

Wang, et al. reportan los resultados de seis años de la iniciativa de la Red para el Diagnóstico de la Retinopatía del Prematuro de la Universidad de Stanford, en el contexto de las iniciativas de detección de la ROP a través de la telemedicina mediante un análisis retrospectivo. Los autores incluyeron una población de recién nacidos prematuros que requerían *screening* de ROP en seis unidades de cuidado intensivo neonatal de EE.UU. del 1 de diciembre de 2005 al 30 de noviembre de 2011. Los recién nacidos fueron evaluados vía remota por medio de fotografías de campo amplio por un especialista en ROP encargado de leer las imágenes. Un total de 608 recién nacidos prematuros que cumplían los criterios para el *screening* fueron examinados con la RetCam II/III. Los resultados primarios fueron la detección de la ROP que requiere tratamiento y eventos anatómicos adversos. Durante los seis años se examinaron 1,216 ojos y se realizaron 2,169 exámenes; en total se obtuvieron 26,970 imágenes de la retina de estos recién nacidos, con un promedio de 3.56 exámenes y 44.28 imágenes por paciente. En total, 22 de los niños examinados (3.6%) tenían criterios de la ROP que requería tratamiento. En comparación con la oftalmoscopia indirecta, la interpretación a distancia de las imágenes tomadas con RetCam II/III tuvo una sensibilidad del 100%, una especificidad del 99.8%, un VPP del 95.5% y un VPN del 100% para la detección de la ROP que requería tratamiento. No se observaron resultados anatómicos adversos en ningún paciente incluido¹⁰.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PLUS A PARTIR DE ANÁLISIS DE FOTOGRAFÍAS

El estudio ETROP (*The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study*) demostró que la enfermedad plus es el parámetro más importante para identificar la ROP que requiere tratamiento. La enfermedad plus se define como una tortuosidad arteriolar y una dilatación venosa en el polo posterior mayor que las presentes en una fotografía estándar publicada por un consenso de expertos durante la década de 1980 (Fig. 2). Por lo tanto, el diagnóstico preciso y consistente de la enfermedad plus es fundamental para garantizar que los bebés con riesgo de ceguera reciban la atención y el tratamiento adecuado. Desde entonces, la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP revisada [*The International Classification of ROP*]) ha definido una categoría preplus más nueva que hace referencia a aquellas anomalías vasculares de la retina que son insuficientes para la enfermedad plus, pero tienen más tortuosidad arterial y dilatación venosa de lo normal¹¹.

Existen numerosas limitaciones en la definición de la enfermedad plus. Los estudios han encontrado que el diagnóstico clínico de enfermedad plus es subjetivo y varía entre los expertos. La definición de la ICROP establece explícitamente que la enfermedad plus se refiere sólo a la tortuosidad arteriolar y dilatación venosa dentro de los vasos del polo posterior, y la fotografía estándar publicada muestra



Figura 3. Evaluación y calificación de imágenes de fondo de ojo vía remota a través de un centro de lectura MAILOR (cortesía del Mexican Advanced Imaging Laboratory for Ocular Research (MAILOR), Instituto Mexicano de Oftalmología IAP).

sólo una vista de ángulo muy estrecho (aproximadamente 2-3 diámetros de disco). Sin embargo, trabajos anteriores sugieren que los expertos consideran características retinianas adicionales (como la tortuosidad venosa) y campos de visión retinianos más amplios durante el diagnóstico clínico en el mundo real. Una mejor comprensión de las anomalías vasculares de la retina que caracterizan a la enfermedad conducirá a un mejor diagnóstico clínico, educación y métodos para el diagnóstico automatizado^{12,13}.

Campbell, et al. identificaron y validaron las características vasculares utilizadas por los expertos para el diagnóstico de la enfermedad plus mediante análisis de imagen cuantitativo a través de un *software*. Se desarrolló un sistema de análisis de imágenes a través de computadora (*Imaging and Informatics in ROP* [i-ROP]) utilizando un set de 77 imágenes digitales de fondo de ojo. El sistema fue diseñado para clasificar las imágenes comparándolas con un estándar de referencia.

El rendimiento del sistema se analizó en función del campo de visión (campos circulares con un radio de 1-6 diámetros de disco) y el subtipo de vasos (sólo arterias, sólo venas o todos los vasos). El tamizaje de rutina de la ROP se realizó del 29 de junio de 2011 al 14 de octubre de 2014 en las unidades de cuidados intensivos neonatales de ocho instituciones académicas, con un subconjunto de 73 imágenes clasificadas de forma independiente por 11 expertos en ROP para su validación. El estándar de referencia se comparó con la mayoría de los diagnósticos de los expertos. En este estudio, la medida de resultado primario fue el porcentaje de precisión de la clasificación del sistema i-ROP de la enfermedad plus con el estándar de referencia en función del campo de visión y el tipo de vaso. Las medidas de resultado secundarias incluyeron la precisión de los 11 expertos en comparación con el estándar de referencia. La precisión del diagnóstico de la enfermedad plus mediante el sistema informático i-ROP fue más alta (IC 95%: 94-95%) cuando se incorporó la tortuosidad vascular de ambos vasos (arteriolas y venas) y con el campo de visión más amplio (radio de 6 diámetros de disco). La precisión fue del 90% o menos cuando se usó sólo la tortuosidad arteriolar y del 85% o menos con una vista de 2-3 diámetros de disco similar a la fotografía estándar publicada. La precisión diagnóstica del sistema i-ROP (95%) fue comparable con la de 11 médicos expertos (media: 87%; rango: 79-99%). Considerando los resultados anteriores, se concluyó que los expertos en ROP parecen considerar los hallazgos más allá de la retina posterior cuando diagnostican la enfermedad plus y consideran la tortuosidad de ambos vasos (arteriolas y venas) como criterio diagnóstico. Es factible que un sistema de análisis de imágenes basado en computadora tenga un desempeño similar al de los expertos en ROP utilizando imágenes segmentadas manualmente¹⁴.

CONCLUSIÓN

El uso de la telemedicina aplicada al tamizaje de la ROP a través de fotografías de campo amplio de la retina ha pasado de ser una herramienta de investigación a ser una herramienta de uso clínico. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica tal como se practica actualmente son aceptables para detectar la ROP clínicamente significativa. Las comparaciones con el estándar de oro –la oftalmoscopia indirecta binocular– son favorables y hay algunas pruebas de que la imagen digital puede incluso ser superior en algunos aspectos, ya que el registro es una prueba objetiva que puede ser evaluada por varios examinadores. La facilidad de guardar y recuperar imágenes es una herramienta valiosa para fines educativos y médico-legales. En cuanto a la utilidad de los sistemas de ARIA, se necesitan más estudios que resulten en medidas orientadas a los resultados, así como la estandarización de los sistemas de validación (Fig. 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Quinn GE, Group e-RC. Telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity: study design. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(4):256-67.
2. Daniel E, Quinn GE, Hildebrand PL, et al. Validated System for Centralized Grading of Retinopathy of Prematurity: Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(6):675-82.
3. Fierston WM, Capone A, Ophthalmology AAoPSO, American Academy of Ophthalmology AeAoCO. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2015;135(1):e238-54.
4. Abrámoﬀ MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal imaging and image analysis. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2010;3:169-208.
5. Allen L. Ocular fundus photography: suggestions for achieving consistently good pictures and instructions for stereoscopic photography. *Am J Ophthalmol.* 1964;57:13-28.
6. Matsui M, Tashiro T, Matsumoto K, Yamamoto S. [A study on automatic and quantitative diagnosis of fundus photographs. I. Detection of contour line of retinal blood vessel images on color fundus photographs (author's transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1973;77(8):907-18.
7. Baudoin CE, Lay BJ, Klein JC. Automatic detection of microaneurysms in diabetic fluorescein angiography. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1984;32(3-4):254-61.
8. Trucco E, Ruggeri A, Karnowski T, et al. Validating retinal fundus image analysis algorithms: issues and a proposal. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3546-59.

9. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(1):23-9.
10. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, et al. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):101-6.
11. Prematurity ICfCoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
12. Wallace DK, Quinn GE, Freedman SF, Chiang MF. Agreement among pediatric ophthalmologists in diagnosing plus and pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2008;12(4):352-6.
13. Chiang MF, Jiang L, Gelman R, Du YE, Flynn JT. Interexpert agreement of plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(7):875-80.
14. Campbell JP, Ataer-Cansizoglu E, Bolon-Canedo V, et al. Expert Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity From Computer-Based Image Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(6):651-7.

Diagnósticos diferenciales en la retinopatía del prematuro

CLAUDIA ZULUAGA-BOTERO, PEDRO JULIO ACEVEDO-GONZÁLEZ Y JUAN CARLOS JUÁREZ ECHENIQUE

INTRODUCCIÓN

La historia clínica y los antecedentes personales y familiares, así como un examen físico detallado, permiten realizar un diagnóstico y un tratamiento oportuno de la retinopatía del prematuro (ROP). Sin embargo, en el curso de la valoración de un paciente con antecedente de prematuridad, nos podemos enfrentar a diferentes hallazgos clínicos oculares que semejan o coexisten a aquellos característicos de la ROP y que suponen un reto diagnóstico para el examinador.

El acceso y la oportunidad a los servicios de salud especializados, especialmente en los países en vías de desarrollo, pueden causar una atención tardía del bebé prematuro. En consecuencia, debemos considerar la presencia de enfermedades con compromiso ocular temprano en el periodo neonatal y aquéllas con presentación tardía, bien sean primarias o secundarias a un evento previo (Tabla 1).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES TEMPRANOS

Cambios vasculares

La visualización de cambios en el calibre y la forma de los vasos sanguíneos puede sugerir la existencia de ROP con o sin enfermedad plus. La presencia de enfermedad plus es el principal hallazgo para identificar los infantes con enfermedad severa que requieren tratamiento¹; sin embargo, también pueden observarse cambios vasculares en ausencia de ROP, como en la tortuosidad vascular aislada, la hipoplasia del nervio óptico o en enfermedades asociadas como la hidrocefalia² o una cardiopatía congénita crítica³. El conocimiento de la historia clínica y los antecedentes, y unas correctas exploración y visualización de la periferia retiniana permitirán al explorador descartar la presencia de la ROP y establecer la posible causa de los cambios vasculares (Fig. 1).

Enfermedad de Norrie/incontinencia pigmentaria

Determinadas enfermedades congénitas hereditarias ligadas al cromosoma X, como la enfermedad de Norrie y la incontinencia pigmentaria, pueden simular una ROP. La enfermedad de Norrie es un trastorno vitreoretiniano caracterizado por un desarrollo retiniano anómalo con disgenesia vascular y masas amarillo-grisáceas (pseudogliomas) retrolentales que pueden ir acompañadas de desprendimiento parcial o total de retina⁴. Afecta especialmente a varones y se asocia a hipoacusia neurosensorial progresiva, retardo del neurodesarrollo y trastornos cognitivos y psicosociales. La incontinencia pigmentaria (o síndrome de Bloch-Sulzberger) es una displasia ectodérmica que cursa con anomalías retinianas que incluyen oclusiones vasculares, neovascularización, hemorragias, trastornos foveolares y desprendimiento de retina⁵; también se observan zonas avasculares periféricas de retina con neovasos y cambios vasculares similares a la ROP.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales en la ROP	
Tempranos	Vasculares (hidrocefalia, cardiopatía congénita) Incontinencia pigmentaria Enfermedad de Norrie VREF VPHP TORCH (toxoplasmosis congénita, citomegalovirus, herpes) Hemorragias posparto
Tardíos	Enfermedad de Coats Toxocariasis Toxoplasmosis Cisticercosis Retinoblastoma Otros desprendimientos de retina: colobomas, estafilomas Síndrome de niño sacudido

Generalmente afecta a mujeres y resulta fatal en la mayoría de varones; se asocia a trastornos cutáneos (exantema ampolloso, hiperpigmentación en líneas de Blaschko), dentarios y neurológicos. El tratamiento de las zonas avasculares periféricas, al igual que en la ROP, indica la fotocoagulación retiniana con láser.

Vitreorretinopatía exudativa familiar

La vitreorretinopatía exudativa familiar (VREF) es un trastorno hereditario raro de la angiogénesis retiniana que puede ser autosómico recesivo, dominante o ligado al cromosoma X. La interrupción temprana de la vascularización normal de la retina genera una zona avascular en la retina periférica que puede ser un hallazgo aislado o, según el grado de isquemia, asociado a neovascularización, fibrosis, pliegues retinianos falciformes congénitos, ectopia macular y desprendimiento de retina traccional o seroso⁶. Presente a cualquier edad, una característica clínica importante es la ausencia de prematuridad, ya que los signos clínicos vitreorretinianos en la VREF son prácticamente idénticos a los de la ROP⁷. En los bebés prematuros, la posibilidad de realizar estudios genéticos y angiografía fluoresceínica retiniana pueden revelar los cambios que diferencien ambas enfermedades⁸.

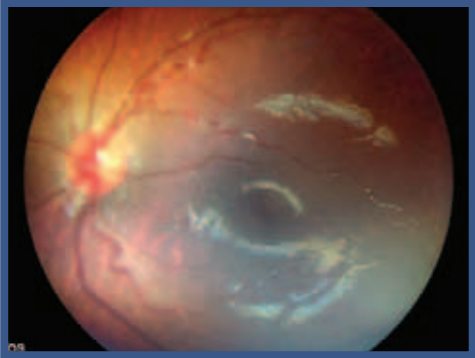


Figura 1. Tortuosidad y dilatación vascular en recién nacida prematura con cardiopatía (fotografía de Juan Carlos Juárez Echenique).

Vítreo primario hiperplásico persistente

El vítreo primario hiperplásico persistente (VPHP) es una anomalía congénita ocular causada por el fallo en la regresión del cuerpo vítreo primario y los vasos hialoideos⁹. Generalmente unilateral, el VPHP se caracteriza por una banda fibrosa, blanquecina y vascularizada que se extiende desde el disco óptico hacia la cápsula posterior del cristalino, generalmente temporal, con pliegues o desprendimiento de la retina. Puede presentarse aislado o asociado a otros trastornos congénitos o síndromes, como los de Axenfeld-Rieger y Aicardi, neurofibromatosis y síndrome *Morning Glory*. Se han descrito diferentes formas de presentación del VPHP: anterior, posterior o combinado⁹. La más común es la anterior, que se presenta como

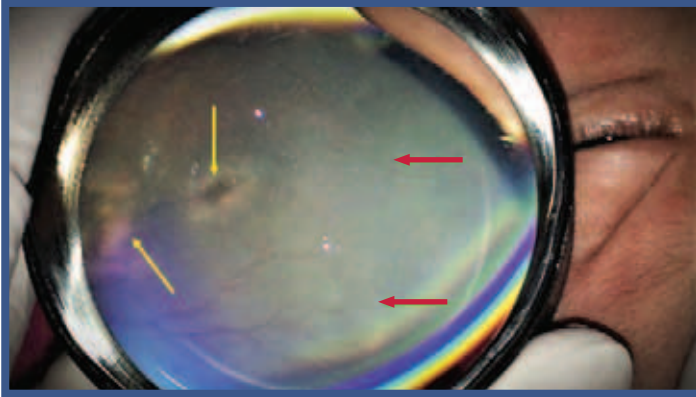


Figura 2. Toxoplasmosis y ROP coexistentes. Las flechas amarillas muestran focos de retinocoroiditis, mientras que las flechas rojas muestran el borde de la ROP persistente tras tres meses de seguimiento (fotografía de Pedro Acevedo).

una opacidad fibrovascular retrolental, con procesos ciliares elongados o catarata, lo que dificulta la diferenciación con una ROP. La forma posterior presenta membranas vítreas elevadas o un tallo que se extiende desde el disco óptico, con pliegues retinianos o hipoplasia, desprendimiento de retina e hipoplasia del nervio óptico. La forma combinada reúne hallazgos del VPHP anterior y posterior. La asociación del VPHP a hemorragias vítreas no es rara, así como la disminución del tamaño del globo ocular o microftalmía. Ecográficamente lo podemos documentar con un eje antero posterior (AP) disminuido con vasos hialoideos muy delgados y difíciles de evidenciar o gruesos saliendo de la cápsula posterior del cristalino en forma de una gran banda vítrea a la región peripapilar, lo que produce el característico desprendimiento de retina (DR) traccional¹⁰.

Infecciones congénitas neonatales

Los procesos infecciosos neonatales, en especial del grupo rubeola, citomegalovirus, herpes, sífilis (TORCHS), cursan con hallazgos clínicos característicos que sugieren un diagnóstico propio diferente al de la ROP. La presencia de signos de uveítis anterior, vitreítis, neurorretinitis, cambios pigmentarios, exudados perivasculares, vasculitis o cicatrices retinocoroideas periféricas o en polo posterior orientan más hacia un proceso infeccioso; sin embargo, la presencia de complicaciones asociadas a la infección congénita como la catarata, opacidades vítreas fibrosas, neovascularización, hemorragias y desprendimiento traccional o seroso de la retina pueden coexistir en un recién nacido prematuro con riesgo de ROP y dificultar su diagnóstico. El adecuado conocimiento de la historia clínica, enfermedades asociadas, exámenes de laboratorio (anticuerpos, serología, *polymerase chain reaction* [PCR], etc.) e imágenes diagnósticas del sistema nervioso central y oculares pueden orientar en la diferenciación diagnóstica. La actividad inflamatoria del proceso infeccioso puede alterar el curso natural de la ROP y retardar su proceso de regresión (Fig. 2).

Hemorragias intraoculares

Las hemorragias del fondo de ojo son comunes en los recién nacidos. Con una incidencia variable del 2.6 al 50% según los estudios, en el estudio NEST (*The Newborn Eye Screen Testing study*) se establece una prevalencia del 20.3% en neonatos a término, más frecuente con nacimiento vaginal, que afecta a las diferentes capas de la retina, compromete los cuatro cuadrantes y como aparente factor protector se encontró el pertenecer a la raza hispana o latina¹¹. En el caso de infantes prematuros, el estudio e-ROP (*The Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity Study*) reporta, para recién nacidos con peso inferior a 1,251 g y edad gestacional entre 22 y 35 semanas, una incidencia de hemorragias intraoculares del 21.5%¹². Los factores de riesgo para las hemorragias intraoculares incluyen el peso al nacer, la edad gestacional, la raza y el compromiso respiratorio, aunque el bajo peso al nacer

es el factor con mayor relevancia. En cuanto a la resolución de las hemorragias, ésta depende del tipo de sangrado y puede demorar de semanas a meses; las hemorragias vítreas y en mancha son las que más tiempo tardan en resolverse. Según su localización, densidad y extensión, la presencia de hemorragias vítreas puede dificultar la adecuada visualización de la retina periférica y confundir al examinador respecto a la ausencia o presencia de una ROP (Fig. 3). La búsqueda cuidadosa de otros tipos de hemorragia intraocular en el mismo paciente, la lateralidad y las características anatómicas del polo posterior y del sistema vascular pueden aportar hallazgos para clarificar el diagnóstico y descartar la presencia de la ROP. En el caso de hemorragias intraoculares extensas, que imposibilitan la visualización de la retina, siempre será prudente realizar una ultrasonografía ocular y un seguimiento periódico hasta la resolución de la hemorragia.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES TARDÍOS

Enfermedad de Coats

La enfermedad de Coats o retinitis exudativa es una telangiectasia idiopática con exudación intrarretiniana o subretiniana sin signos notables de tracción vítrea o retiniana¹³. Generalmente unilateral, afecta de manera predominante a varones y la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 10 años de vida. La presentación clínica típica de la enfermedad en su inicio es la presencia de telangiectasias en media periferia y periferia extrema de la retina, con exudación sin desprendimiento de retina; en etapas tardías puede observarse la confluencia de los exudados y desprendimiento seroso de la retina. La enfermedad de Coats rara vez puede afectar a recién nacidos a término o prematuros, incluso coexistiendo o siguiendo a una ROP diagnosticada previamente¹³⁻¹⁵. El género, la edad, la lateralidad, la presencia de telangiectasias con exudados y una asimetría notoria de la ROP en un mismo paciente pueden sugerir el diagnóstico asociado o diferencial de la enfermedad. Otra forma de diferenciarlos es por la coloración que presenta el desprendimiento de retina, que en la enfermedad de Coats es clásicamente de tonalidad amarillada (Fig. 4), mientras que en la retinopatía es más blanquecino. Ecográficamente se observa en etapas iniciales un engrosamiento retiniano irregular; posteriormente, a medida que la enfermedad avanza (que es cuando generalmente consultan), se observa un desprendimiento de retina exudativo con

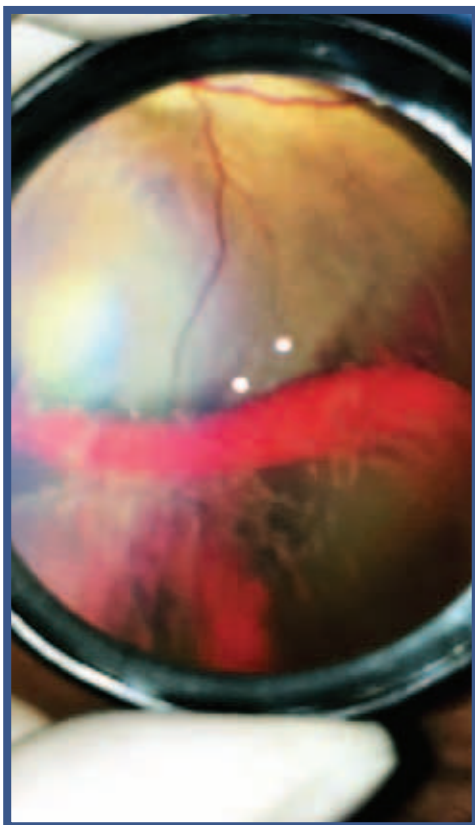


Figura 3. Hemorragia vítrea en recién nacido prematuro sin ROP (fotografía de Pedro Acevedo).

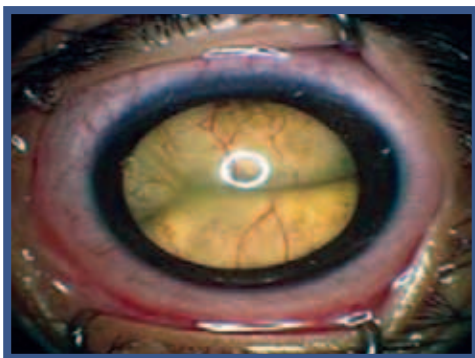


Figura 4. Desprendimiento total de retina en enfermedad de Coats (fotografía de Juan Carlos Juárez Echenique).

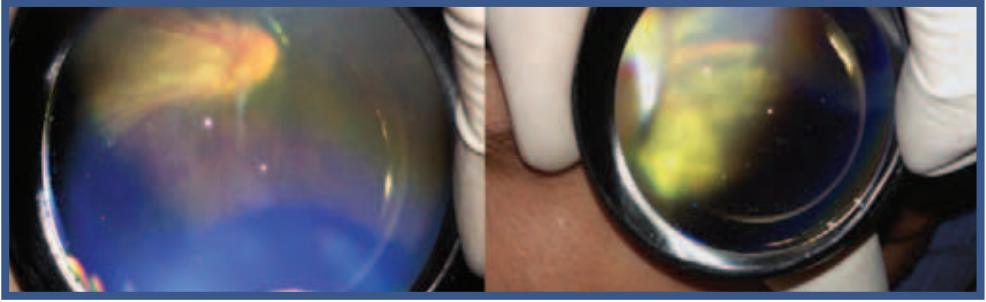


Figura 5. Granuloma periférico por *Toxocara* con desprendimiento de retina (fotografía de Pedro Acevedo).

colesterol en el espacio subretiniano de reflectividades medias altas que, al bajar la ganancia del equipo, desaparecen. Es muy característico el posmovimiento rápido de las partículas de colesterol libres en el espacio subretiniano¹⁶, que se encuentra predominantemente en etapas avanzadas de la enfermedad y cuando ya encontramos un desprendimiento de retina en embudo cerrado. Si hiciéramos un corte transversal, encontraríamos el signo de la dona¹⁷.

Toxocariasis ocular

La toxocariasis es una de las infecciones zoonóticas más frecuentes del mundo, y es causada en la mayoría de los casos por el *Toxocara canis*. El espectro clínico puede variar desde una infección asintomática hasta un compromiso orgánico severo, con el que se pueden establecer dos síndromes bien definidos: la toxocariasis sistémica y la toxocariasis ocular¹⁸. La toxocariasis ocular afecta tanto a niños como a adultos y es una causa frecuente de discapacidad visual en la infancia. Resulta unilateral hasta en el 90.9% de los casos¹⁹ y su presentación clínica puede clasificarse en una de estas cuatro formas: granuloma de polo posterior, granuloma periférico, endoftalmítis por nematodo y presentaciones atípicas²⁰. Hasta el 50% de los casos de uveítis por *Toxocara* se presentan como granuloma periférico¹⁹ y es, dadas sus características clínicas, el que puede representar un reto diagnóstico diferencial en un paciente con antecedente de prematuridad.

El granuloma periférico se presenta como un nódulo blanquecino elevado en la retina periférica (Fig. 5), con formación de membranas a su alrededor y cambios pigmentarios. Pueden observarse bandas fibrosas que se proyectan hacia el polo posterior o el nervio óptico, en ocasiones formando pliegues retinianos, las cuales pueden resultar en una tracción retiniana con desprendimiento de retina similar al que se podría observar en una ROP estadio IV. La diferenciación clínica con la ROP puede basarse en la edad (raro antes del año de vida y más frecuente en niños grandes), la unilateralidad sin hallazgos de ROP o sus secuelas en el ojo contralateral y, claro, en la visualización del granuloma periférico o en polo posterior. Un hallazgo patognomónico en la toxocariasis ocular es la presencia de un granuloma migrante²¹. Serológicamente, las diferentes formas de infección por *Toxocara*, incluso las oculares, se asocian a títulos de anticuerpos de inmunoensayo enzimático (ELISA) que pueden mantenerse elevados por meses o años²², lo cual permite confirmar el diagnóstico tardíamente. Ecográficamente podemos encontrar elevaciones en el complejo retinocoroideo de reflectividades medias altas con incluso calcio en su interior correspondientes al granuloma²³.

Toxoplasmosis ocular

La toxoplasmosis ocular es la forma más frecuente de uveítis posterior en el mundo, aunque es más común en los países latinoamericanos, del caribe y África tropical. Hasta un 80% de los niños infectados congénitamente por *Toxoplasma gondii* pueden desarrollar toxoplasmosis ocular²⁴. Además, las toxoplasmosis oculares en los países latinoamericanos suelen ser más severas debido a genotipos más agresivos

del parásito²⁵. El cuadro clínico característico de la toxoplasmosis ocular (exudados perivascuales, focos de retinocoroiditis activa o cicatricial, opacidades vítreas, catarata), acompañado de los resultados serológicos de inmunoglobulinas M, G y A, permiten en la mayoría de los casos realizar un diagnóstico acertado. Sin embargo, debemos tomar en consideración presentaciones atípicas como retinitis punteada externa, neurorretinitis o papilitis sin foco de retinitis vecino, retinocoroiditis pseudomúltiple, retinopatía pigmentaria unilateral, uveítis anterior tipo Fuchs, escleritis o retinitis necrosante difusa o multifocal²⁶. La actividad o secuelas de un proceso atípico con opacidad de medios y desprendimiento de la retina asociado a un antecedente de prematuridad pueden dificultar el diagnóstico, por lo que ante la sospecha de una uveítis infecciosa sin etiología clara puede considerarse el uso de herramientas diagnósticas, como la PCR de fluidos oculares²⁷.

Cisticercosis intraocular

Esta infestación parasitaria, causada por la larva de *Taenia solium* (*Cysticercus cellulosae*) puede presentarse de manera intraocular tanto en el segmento anterior (raro) como en el posterior. El compromiso posterior generalmente se manifiesta como un quiste vítreo; sin embargo, también puede presentarse como un quiste retiniano o subretiniano. Las complicaciones de la cisticercosis intraocular incluyen inflamación severa (exudados vítreos, membranas vítreas organizadas), vitreorretinopatía proliferativa, reacción severa en la cámara anterior, hemorragias retinianas, desprendimiento de retina, cataratas, glaucoma, hipotonía y *pthisis bulbi*²⁸. En presencia de cualquiera de estos hallazgos y el antecedente de prematuridad, se hace mandatorio la realización de estudios complementarios que incluyan pruebas serológicas específicas para el parásito (ELISA), ecografía ocular e imágenes del sistema nervioso central. Por ecografía se evidencia claramente la imagen de un quiste redondeado de densidad excéntrica por el escólex con ecos poco densos en su interior que, si se estimula con luz fuerte, se pueden ver sus movimientos²³⁻²⁹.

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor maligno más frecuente en la edad pediátrica, afecta a uno o a los dos ojos y se puede presentar desde el nacimiento e incluso en bebés prematuros. Las formas más frecuentes de presentación son el tipo endofítico –el tumor crece en el vítreo y generalmente se puede observar en la exploración del fondo de ojo un tumor con calcificaciones– y el tipo exofítico –el tumor crece en el espacio subretiniano y produce un desprendimiento de retina exudativo–. Este tipo de presentación es el que podría confundirse con la ROP, sobre todo en los estadios en los que presenta desprendimiento de retina. En estos casos el ultrasonido es de mucha ayuda para establecer un diagnóstico adecuado: mientras que en la ROP sólo se observa el desprendimiento de retina, en el retinoblastoma el desprendimiento va acompañado de una masa calcificada con ganancia del 100% en el modo A. Es importante realizar un diagnóstico adecuado, porque el pronóstico para la vida en el retinoblastoma cambia al momento de someter el ojo a cirugía intraocular.

Ecográficamente veremos sus características en cuanto a forma, estructura interna, reflectividad y atenuación del sonido. Además, el retinoblastoma no presenta movilidad ni vascularización interna. Las características son:

- Forma: puede tener una apariencia de domo con pared anterior lisa, pero lo más frecuente es que nos llegue con una configuración irregular dada por un mayor crecimiento de la masa.
- Estructura: es típicamente muy irregular o heterogénea, dada por las áreas de rosetas, floretas, necrosis, calcificaciones y vasos retinales anormales²³⁻³⁰.
- Reflectividad: es variable de acuerdo con el grado de calcificación, la cual puede ser media baja, con escasos focos puntiformes de calcio, o muy alta si se encuentran focos densos de calcio con una gran sombra acústica por atenuación del sonido, lo que hace que la ecografía no sea el método de elección para valorar el nervio óptico; se debe recurrir a la tomografía axial computarizada, que nos mostrará no sólo la extensión al nervio óptico, sino también al SNC³¹.

Otros desprendimientos de retina

En presencia de diferentes anomalías del disco óptico (hipoplasia, coloboma, *Morning Glory*, estafiloma peripapilar) pueden presentarse cambios anatómicos sugestivos de ROP. Al inicio del capítulo mencionamos la posibilidad de cambios vasculares (dilatación y tortuosidad) en presencia de hipoplasia del nervio óptico³². Además de ello, las anomalías del nervio pueden asociarse a zonas de no perfusión en la retina periférica con complicaciones asociadas, como proliferación fibrovascular, hemorragias vítreas y desprendimiento traccional de la retina³³, las cuales pueden simular una ROP. Una adecuada exploración del fondo del ojo, la lateralidad de las lesiones y los cambios encontrados, junto con imágenes ecográficas del globo ocular, pueden demostrar la presencia de una anomalía estructural precursora de las complicaciones mencionadas.

Síndrome de niño sacudido

Es un tipo de maltrato infantil que se produce por el movimiento brusco de la cabeza hacia delante y hacia atrás del bebé cuando son zarandeados por el agresor. Este traumatismo produce lesiones a nivel cerebral (hematomas subdurales) y ocular (hemorragias en retina y vítreas, desprendimiento de retina), y se le considera la causa de mortalidad más común durante los primeros años de vida³⁴. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la ROP, porque los niños con discapacidades son más susceptibles al maltrato³⁵. Se debe sospechar en aquellos casos que llegan al servicio de urgencias con antecedentes de trauma mínimo que no corresponden a la gravedad del cuadro neurológico; ante esto es importante valorar el fondo de ojo en busca de hemorragias o desprendimiento de retina. También es de importancia buscar fracturas costales, que se producen por apretar las costillas en el momento de la sacudida, y esguince cervical. Se requiere avisar a las autoridades correspondientes para evitar que el maltrato continúe.

BIBLIOGRAFÍA

- Campbell JP, Kalpathy-Cramer J, Erdogmus D, et al. Plus Disease in Retinopathy of Prematurity: A Continuous Spectrum of Vascular Abnormality as a Basis of Diagnostic Variability. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2338-44.
- Andersson S, Hellström A. Abnormal optic disc and retinal vessels in children with surgically treated hydrocephalus. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:526-30.
- Fettah N, Kabatas EU, Dogan V, et al. Signos vasculares retinianos en recién nacidos con cardiopatía congénita crítica: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):e175-8.
- Sims KB. NDP-Related Retinopathies. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2019.
- Swinney CC, Han DP, Karth PA. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(6):650-7.
- Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015;29(1):1-14.
- Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:682-8.
- John VJ, McClintic JL, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(1):14-9.
- Sebag J, editor. *Vitreous in Health and Disease*. EE.UU.: Editorial Springer; 2014.
- Byrne SF, Green RL. *Ultrasound of the Eye and Orbit*. Mosby; 1992. p. 202-4.
- Callaway NF, Ludwig CA, Blumenkranz MS, et al. Retinal and Optic Nerve Hemorrhages in the Newborn Infant: One-Year Results of the Newborn Eye Screen Test Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1043.
- Daniel E, Ying GS, Siatkowski RM, et al. Intraocular Hemorrhages and Retinopathy of Prematurity in the Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study. *Ophthalmology*. 2016;124(3):374-81.
- Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. "Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture". *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):561-71.
- Peng J, Zhang Q, Chen C, et al. Early onset coats' disease initially treated as unilateral ROP at 39 weeks postmenstrual age: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):145.
- Cursoy H, Erol N, Bilgeç EMD, et al. Bilateral Coats' Disease Combined with Retinopathy of Prematurity. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2015;2015:364395.
- Till P, Hauff W. Differential diagnostic results of clinical echography in intraocular tumors. *Doc Optalmol Proc Series*. 1981;29:91-5.
- Newton TH, Bilaniuk L. *Radiology of the Eye and Orbit Modern Neuroradiology*. Raven Press; 1991. Vol. 4, p. 321-2.
- Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, Ferreira MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010;104:3-23.
- Stewart JM, Cubillan LD, Cunningham ET Jr. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina*. 2005;25:1005-13.

20. Woodhall D, Starr MC, Montgomery SP, et al. Ocular toxocariasis: epidemiologic, anatomic, and therapeutic variations based on a survey of ophthalmic subspecialists. *Ophthalmology*. 2012;119:1211-7.
21. Ahn SJ, Woo SJ, Jin Y, et al. Clinical features and course of ocular toxocariasis in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2938.
22. Woodhall DM, Eberhard ML, Parise ME. Review Article: Neglected parasitic infections in the United States: Toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:810-3.
23. Zuluaga C. Utilidad de la ecografía en niños (Revisión Mayor). *Revista SCO*. 2004;37:117-21.
24. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009;116:2199-205.
25. Petersen E, Kijlstra A, Stanford M. Epidemiology of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:68-75.
26. Tenorio G, Camas-Benítez JT. Presentaciones atípicas de toxoplasmosis ocular. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2007;70(1):30-5.
27. De la Torre A, Valdés-Camacho J, de Mesa CL, et al. Coinfections and differential diagnosis in immunocompetent patients with uveitis of infectious origin. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):91.
28. Dhiman R, Devi S, Duraipandi K, et al. Cysticercosis of the eye. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(8):1319-24.
29. Moragrega E, Velasco CF. Ultrasonido en Tumores Oculares y Orbitarios: atlas de imágenes Ecográficas y Anatomopatológicas. México, Editorial APEC; 2015 p. 14-5.
30. Shields JA, Shields CL. Retinoblastoma: Clinical and Pathologic features. In Shields JA, Shields CL, eds *Intraocular Tumors: A Text and Atlas*. Filadelfia: WB Saunders; 1992. p. 305-32.
31. De Potter P, Shields JA, Shields CL. MRI of the Eye and Orbit. Filadelfia: Lippincott Company; 1995. Cap. 7, p. 94-5.
32. Hellström A, Wiklund LM, Svensson E, et al. Optic nerve hypoplasia with isolated tortuosity of the retinal veins. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:880-4.
33. Shapiro MJ, Chow CC, Blair MP, et al. Peripheral Nonperfusion and Tractional Retinal Detachment Associated with Congenital Optic Nerve Anomalies. *Ophthalmology*. 2013;120(3):607-15.
34. Barlow KM, Minns RA. Annual incidence of shaken impact syndrome in Young children. *Lancet*. 2000;356:1571-2.
35. Loredo Abdala A. Maltrato en niños y adolescentes. México: Editorial Editores de textos mexicanos; 2004. p. 143-50.

Utilidad de la angiografía con fluoresceína en la retinopatía del prematuro

LINDA ALEJANDRA CERNICHIARO-ESPINOSA Y MARÍA ANA MARTÍNEZ-CASTELLANOS

INTRODUCCIÓN

Debido a la naturaleza de la retinopatía del prematuro (ROP), que se origina durante la estancia en el cunero, la exploración con oftalmoscopia indirecta es el estándar de oro para clasificar la enfermedad. Sin embargo, hay suficiente evidencia sobre la utilidad de la adquisición de imágenes con diversos equipos, como la documentación fotográfica, a través del tiempo de la evolución de la enfermedad de retina del recién nacido con o sin tratamiento.

Los primeros hallazgos de la ROP por angiografía con fluoresceína (FAG) los reportaron Flynn, et al.¹ en 1977, cuando esta enfermedad se conocía como «fibroplasia retrolental». Los autores notaron la existencia de una zona entre la retina vascular y la avascular que denominaron «cortocircuito funcional, compuesta estructuralmente por mesénquima, entre las cuales hay canales primitivos vasculares que conectan a las arterias con las venas directamente», y que esta zona causaba una intensa hiperfluorescencia. También describieron la existencia de zonas de «arquitectura capilar anormal más posterior» con zonas de no perfusión. En 2012, Purcaro, et al. atribuyeron algunas anomalías en la retina y coroides en niños con riesgo de desarrollar ROP más fáciles de identificar con FAG que con la pura clínica².

En 2015 se reportó que resulta más fácil identificar el estadio III, así como la zona avascular I, con la ayuda de FAG³. En la era de los antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la ROP, se ha tornado especialmente importante entender más a fondo la estructura pretratamiento y postratamiento de la vasculatura retiniana y de coroides para entender a largo plazo los efectos de la medicación^{4,5}.

En contadas ocasiones, durante el tamizaje de la ROP nos encontramos con enfermedades «simuladoras» de la enfermedad. Algunas de estas entidades son la retinopatía inducida por oxígeno o la ROP modificada por oxígeno^{6,7}, vitreoretinopatía exudativa familiar en el paciente prematuro (ROPER)⁸, principalmente.

Por lo previamente descrito, plantearemos cómo el uso de la FAG ha mostrado ser muy útil durante el seguimiento de los pacientes con ROP, con la finalidad de mejorar la función visual a largo plazo.

PRINCIPIOS TÉCNICOS

La FAG permite visualizar la circulación de la retina, así como de la coroides, en estados de normalidad y enfermedad. La fluoresceína sódica se inyecta de manera intravenosa, aunque también puede administrarse vía oral en casos selectos. Este colorante es un hidrocarburo naranja-rojo cristalino con un peso molecular de 376 daltones. Se elimina a través de la orina y el hígado en 24-36 h en condiciones normales. El 80% se une a la albúmina principalmente, mientras que el resto circula en la vasculatura, donde puede verse para fines de estudio. La fluoresceína sódica fluoresce con una longitud de onda de 520-530 nm (captada por un filtro verde) tras ser excitada por una luz de 465-490 nm (filtro azul). La

calidad y el foco de la imagen son operador-dependiente según el equipo que se esté utilizando y tiene una curva de aprendizaje fácilmente dominable con la práctica.

TÉCNICA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

Dosis

Se inyecta fluoresceína sódica en una dosis de 8 mg/kg. En algunos centros que cuentan con fluoresceína sódica al 20% se inyecta 0.1 ml/kg con control cardiorrespiratorio continuo^{4,6}. Las reacciones anafilácticas son extremadamente raras.

Equipos disponibles

Los equipos disponibles en la actualidad son⁹:

- RetCam III (Natus Medical Inc., EE.UU.).
- PanoCam (Visunex Medical Systems).
- ICON (Phoenix Clinical).
- Optos (Optos, EE.UU.).

De los cuatro, el único con capacidad de imágenes no midriáticas y de no contacto es el Optos (de campo ultraamplio); todos los demás tienen una cámara de contacto para obtener las imágenes a través de una lente que se opone a la córnea, y dependiendo de la angulación, así será la imagen obtenida. El Optos tiene la desventaja de que el paciente debe permanecer estable para ser maniobrado fuera de su cuna para poder obtener las imágenes, ya que no es un equipo portátil. Las especificaciones técnicas de cada cámara quedan fuera del enfoque de este capítulo.

HALLAZGOS NORMALES DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA EN LOS NIÑOS

La periferia de los adultos se considera normal si existen 0.5 diámetros de disco (DD) de no perfusión periférica en el examen oftalmoscópico. En adultos sanos se encontraron 0.67 DD de retina avascular cerca de la *ora serrata* mediante FAG. Blair, et al. reportaron que el área media de no perfusión es de 0.9 DD temporal y de 0.6 DD nasal en FAG de niños menores de 13 años¹⁰⁻¹³.

HALLAZGOS EN LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La FAG permite ver algunas características particulares en la ROP¹⁴:

- Estadio I: hiperfluorescencia de la línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular formada por capilares. También hay fuga de la pared vascular de los vasos inmaduros.
- Estadio II: hiperfluorescencia de la cresta con hiperfluorescencia leve de los vasos inmaduros, así como hiperfluorescencia de las lesiones en «palomita de maíz».
- Estadio III: hiperfluorescencia de la cresta donde la proliferación fibrovascular o los neovasos existen hacia el vítreo (Fig. 1).
- Estadios IV y V: hiperfluorescencia donde hay neovasos y acúmulo en sitio de desprendimiento de retina.
- Retinopatía del prematuro agresiva posterior (AP-ROP): cierre capilar, tortuosidad vascular, cortocircuitos, hiperfluorescencia por fuga de neovasos y en bulbos de crecimiento.

La retina avascular luce hipofluorescente por falta de llenado en ausencia de crecimiento de los vasos de la retina, pero puede mostrar hiperfluorescencia inicial por el llenado coroideo, que suele estar conservado en ausencia de daño tóxico por oxígeno⁷. Cuando existe hipertensión pulmonar, puede haber tortuosidad de los vasos, sin tratarse de enfermedad plus, en ausencia de estadio severo de ROP (Fig. 2), y la FAG ayuda a definirlo.

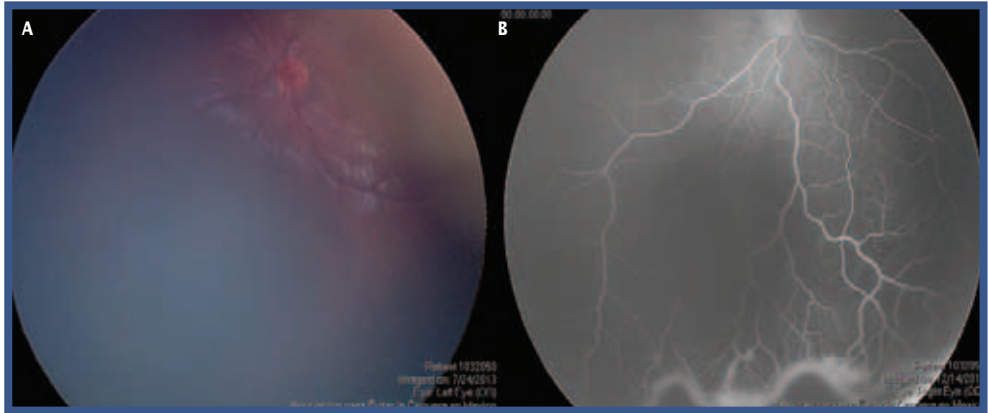


Figura 1. Fotografía a color de un paciente con estadio III (A) y FAG donde hay fuga hiperfluorescente en los neovasos hacia vítreo (B).

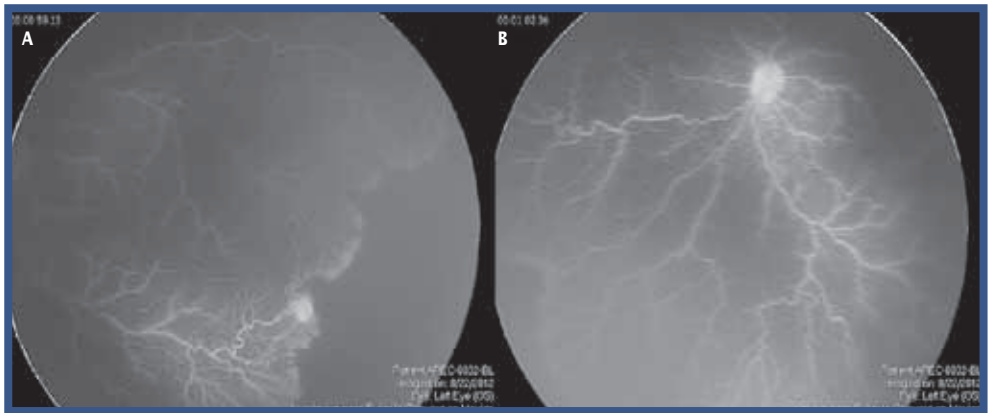


Figura 2. Ejemplo de paciente con hipertensión pulmonar donde no hay estadio de ROP. La tortuosidad no es enfermedad plus y la ausencia de los neovasos se evidencia más fácilmente en la angiografía donde no existe fuga hiperfluorescente intensa (A y B).

IMPORTANCIA DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA EN EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

En la era del láser, Ho, et al. publicaron un artículo en el que trataban la retina avascular periférica en niños más grandes de 45 semanas posmenstruales y/o ROP en zona III con enfermedad plus persistente¹⁵. En ese momento los autores consideraron que no había suficiente información sobre la historia natural de la retina avascular periférica, cortocircuitos periféricos o presencia de neovasos en la ROP después de 45 semanas posmenstruales posláser.

La historia natural de la ROP tras el *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) es distinta a los ojos tratados con láser, y aún existe controversia en su manejo. Se describe la retina avascular o las áreas de no perfusión en niños incluso meses o años después de haber sido tratados con bevacizumab o ranibizumab¹⁶⁻²¹ (Fig. 3).

Hay muestras histológicas que han demostrado que aún existe expresión de VEGF en la retina inmadura después de la inyección, lo cual apoya la noción de que los agentes anti-VEGF suprimen la neovascularización anómala sin bloquear completamente la vascularización normal de la retina inmadura²².

El debate actual gira en torno a la conducta a tomar cuando la retina avascular persiste después de haber recibido tratamiento con anti-VEGF: observar o tratar con láser.



Figura 3. En la FAG se puede observar la línea previa de demarcación con los vasos que crecen hacia anterior (*). En la línea antigua se ven asas arteriovenosas, y en la línea de crecimiento hay bulbos de crecimiento entre la retina vascular y avascular.

García-González, et al. describieron que la media de distancia de la zona de no perfusión a la *ora serrata* fue de 3 DD temporales y 1.6 DD nasales en niños después de ser tratados con bevacizumab para la ROP, lo cual representa casi tres veces más de lo normal en un niño sano. Además, describieron ramificación anormal en todos los casos. Interesantemente encontraron que hay mayores áreas de no perfusión en AP-ROP: temporal 4.4 DD versus 2.6 DD (AP-ROP vs. no AP-ROP) y nasal 2.6 DD versus 1.2 DD (AP-ROP vs. no AP-ROP)¹⁹.

Otros hallazgos de la FAG después de bevacizumab intravítreo son: vascularización incompleta de la retina (55%) y fuga de fluoresceína en la unión de la zona vascular y avascular (82%)²¹. Aun con dosis bajas de bevacizumab intravítreo (0.312 mg) se han descrito también cambios angiográficos: fuga en el sitio activo, ramificación anormal vascular a nivel de los vasos arteriolares grandes, pequeños o precapilares, formación de vasos circunferenciales, lesiones hiperfluorescentes y malformaciones capilares (*tufts* capilares, dilataciones focales, arrosariamiento)²³.

Lorenz, et al. documentaron crecimiento completo vascular después de monoterapia con bevacizumab intravítreo de 9 a 187 semanas después de la inyección. Sólo el 12.5% vascularizó completamente en este subanálisis²³.

También se han reportado zonas extensas de retina avascular tras ranibizumab intravítreo. Se reportaron 149 semanas después de haber sido tratados con ranibizumab²⁴⁻²⁷.

Toy, et al. describieron en su serie que la maduración total de la retina ocurrió sólo en el 9% de los ojos tratados con bevacizumab a las 54 semanas posmenstruales. Ellos aplican láser guiado por FAG en niños después de la semana 60 posmenstrual con vascularización incompleta, lo cual es similar al reporte de Snyder, et al.^{28,29}.

Se ha realizado la comparación entre ranibizumab y bevacizumab. Gunay, et al. mencionan que la avascularidad en zona III sin activación se observa en el 16.4 y 22.7% después de bevacizumab y ranibizumab, respectivamente^{25,30}.

Otro grupo reportó que los vasos de retina alcanzaron el cuerpo ciliar en el 72% de los casos tratados con bevacizumab y el 65% de los niños tratados con ranibizumab; algunos pacientes recibieron láser a la retina avascular³¹.

Lepore, et al. estudiaron 23 ojos a los 9 meses de edad con FAG de niños tratados con láser y bevacizumab (0.5 mg) en cada ojo. Los hallazgos de la FAG después del tratamiento fueron mácula hiperfluorescente, pérdida de capilares y llenado linear coroideo, observados en el 75, 91.6 y 50%, respectivamente, tras bevacizumab, y en el 36.4, 27.3 y 27.7%, respectivamente, tras láser⁵.

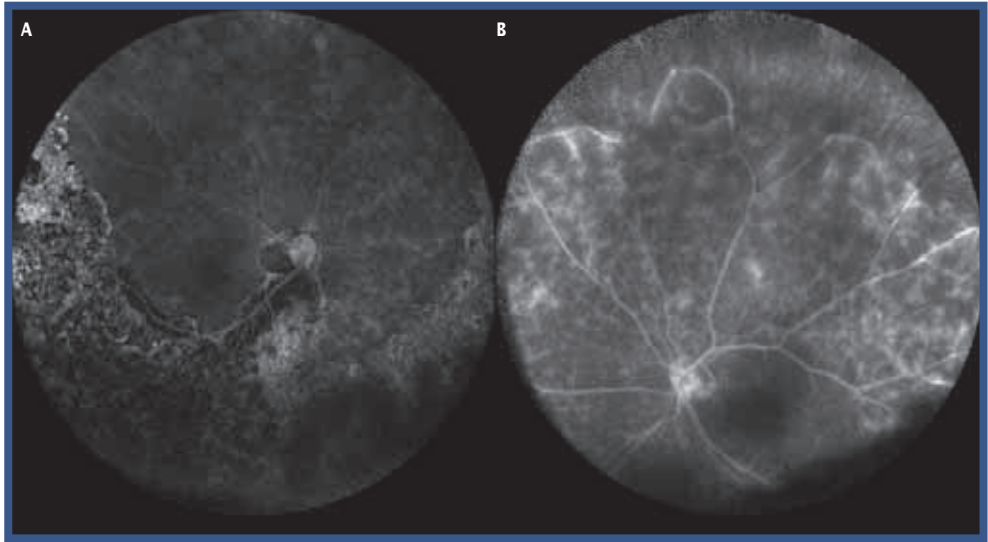


Figura 4. Adulto con secuelas de la ROP. **A:** se observan los cambios atróficos retinocoroideos temporales inferiores donde probablemente existió líquido subretiniano; los vasos tienen incompetencia vascular y hay pérdida de la hipofluorescencia fisiológica de la zona avascular I. **B:** se observa antigua línea de demarcación entre la retina avascular y vascular que nunca alcanzó vascularización completa en el ojo contralateral.

Estos resultados deben tomarse con precaución por diversos motivos: primero, porque los hallazgos angiográficos no necesariamente significan enfermedad ni repercuten en la visión final; segundo, porque se ha demostrado que la inyección unilateral puede mejorar la ROP de ambos ojos por absorción sistémica; y tercero porque no se sabe si estas anomalías vasculares secundarias son resultado de la evolución natural de la ROP o cambios secundarios al tratamiento con anti-VEGF^{32,33}.

Nosotros reportamos hallazgos angiográficos similares en adultos (Fig. 4) que tuvieron ROP y regresaron espontáneamente (sin tratamiento): cierre capilar, fuga de capilares periféricos, cortocircuitos vasculares periféricos y retina avascular periférica³⁴.

RECURRENCIAS TARDÍAS DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO: UTILIDAD DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA

Otro factor importante a analizar lo constituyen las recurrencias tardías de la ROP. En algunos reportes de casos aislados (bajo nivel de evidencia) se menciona recaída tras años del tratamiento inicial de la ROP con anti-VEGF^{17,35,36}. La angiografía resulta útil en el seguimiento para la toma de decisiones en este tipo de pacientes, considerando la evidencia discutida previamente.

Los casos reportados difieren en la presentación: Hajrasouliha, et al. reportan un niño de 24 semanas de gestación y 739 g tratado con bevacizumab (0.625 mg) a las 36 semanas que recayó tres años después con un desprendimiento de retina exudativo¹⁷; Otro reporte es sobre un niño de 25 semanas de gestación y 490 g tratado a las 36 semanas posmenstruales con AP-ROP zona II posterior con bevacizumab (0.625 mg), el cual, tras regresión inicial, tuvo neovascularización y cambios vasculares que sugieren enfermedad plus a las 51 semanas posmenstruales³⁶; y el tercer paciente nació a las 24 semanas con 630 g con ROP en zona I y fue tratado a las 34 semanas con bevacizumab (0.625 mg); la ROP se reactivó a las 51 semanas posmenstruales y el paciente fue retratado con la misma dosis de bevacizumab. Lamentablemente se perdió en el seguimiento, pero a los 2.5 años el paciente desarrolló hemorragia vítrea y desprendimiento de retina, con fuga en la retina vascular anterior a la previa línea de demarcación²⁹.

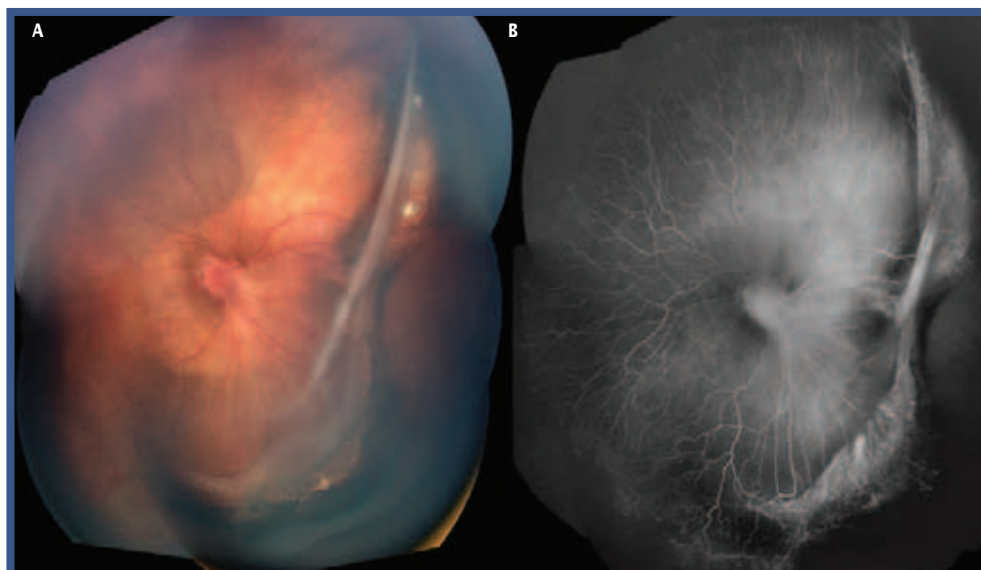


Figura 5. Vitreorretinopatía exudativa familiar en la que pueden observarse lesiones blanquecinas-amarillentas subretinianas en la cresta, organización del vítreo y retina avascular periférica (*adaptado de Cernichiaro-Espinosa, et al.³⁹⁾*).

El hecho de que son sólo reportes de casos no significa que no sean relevantes. De hecho, confirman que el seguimiento debe ser estrecho y más duradero en niños tratados con anti-VEGF en quienes la historia natural de la enfermedad se modifica, como se mencionó anteriormente.

Como el seguimiento es a largo plazo, debe tenerse en consideración el estado socioeconómico del paciente, pues puede imposibilitar un seguimiento adecuado. Los pacientes tratados con láser también pueden tener desprendimientos regmatógenos de retina en el seguimiento, de modo que la conducta más apropiada consiste en seguirlos cercanamente tras tratamiento con anti-VEGF y sólo retratar si existen signos de neovascularización, tracción o enfermedad plus después del tratamiento inicial. Este tratamiento puede hacerse con láser o con inyección intravítrea de anti-VEGF³⁷.

Nosotros recomendamos realizar el seguimiento hasta las 80-100 semanas posmenstruales, según el caso, y después anualmente para corrección refractiva. Además, y según nuestra experiencia, si existe duda de poca adherencia al seguimiento, una buena alternativa consiste en aplicar láser a la retina avascular persistente aun cuando no haya datos clínicos de recurrencia, por las razones previamente planteadas.

Se necesita un estudio bien diseñado, aleatorizado y prospectivo de seguimiento en años para comparar los pacientes tratados con láser a la retina avascular versus sólo observación para demostrar la superioridad de alguna de las dos intervenciones. El objetivo es ofrecer un perfil de seguridad alto en la adultez, no sólo en la infancia.

ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PREMATURO CON CAMBIOS VASCULARES

Vitreorretinopatía exudativa familiar y ROPER

John, et al.⁸ reportaron que, gracias a la nueva emergencia de genética y el uso de la FAG, se puede demostrar una diferencia entre la ROP clásica y la vitreorretinopatía exudativa familiar (Fig. 5). En ROPER clínicamente existe asimetría entre los ojos, los pacientes son más grandes y pesados que lo determinado como factor de riesgo de ROP en un niño sin afección extrema de oxígeno y pueden tener exudados. En

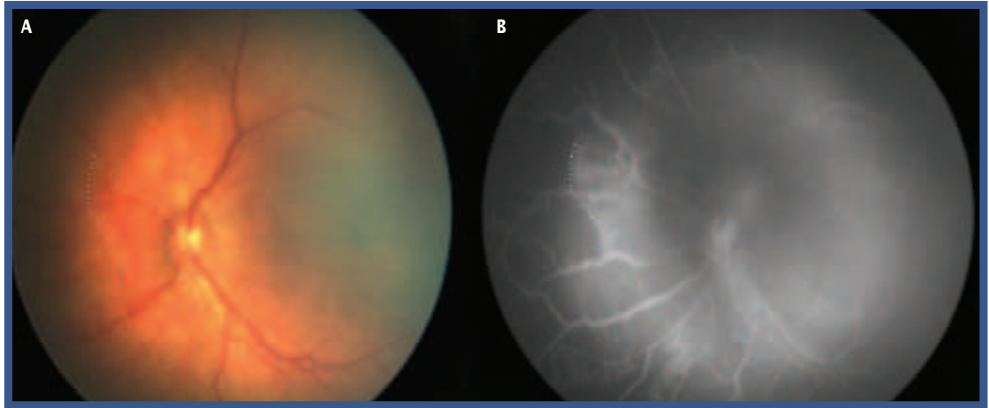


Figura 6. Hipofluorescencia por cierre capilar en retina previamente vascularizada (línea punteada que delimita) en retinopatía inducida por oxígeno. **A:** fotografía a color. **B:** FAG (*adaptado de Martínez-Castellanos, et al.⁶⁾*.

la angiografía se ven puntos de crecimiento irregulares en la unión vascular/avascular, diferente forma de crecimiento de los vasos, áreas puntuales de hiperfluorescencia y zonas segmentarias de hiperfluorescencia vascular. Si un paciente se clasifica como ROPER, el seguimiento debe ser estrecho, ya que existe el riesgo de reactivaciones tardías^{8,38,39}.

Retinopatía inducida por oxígeno o retinopatía del prematuro modificada por oxígeno

Nosotros describimos los cambios vasculares vistos en los pacientes que nacen después de la semana 32 o pesan más de 1,500 g en México (Fig. 6). Este grupo de pacientes queda generalmente fuera del concepto tradicional de la ROP, como en los países desarrollados, ya que tenemos el oxígeno mal controlado (sin uso de mezcladoras de oxígeno, sin límites superiores e inferiores controlados y mala infraestructura médico-enfermería para controlar adecuadamente el oxígeno las 24 h del día). De tal modo que lo que encontramos en 28 ojos de 14 pacientes (de 294 pacientes examinados para ROP) que tenían patrones distintos de hallazgos vasculares fue: áreas de no perfusión y cortocircuitos extensos entre los vasos primarios, tortuosidad de los vasos primarios, dilatación anormal de los vasos terciarios y capilares, *tufts* capilares anormales y ausencia de zona avascular I (grupo 1 no proliferativo). En el grupo 2 o proliferativo encontramos lo mismo más la existencia de fuga entre la retina vascular y la avascular, así como del nervio óptico^{6,7}.

Para la literatura médica internacional resulta difícil demostrar la diferencia de la intervención de control de oxígeno en la disminución de la ROP modificada por oxígeno (en niños menores de 34 semanas o 1,750 g) o la puramente inducida por oxígeno (en niños mayores de 34 semanas o 1,750 g). Estamos conduciendo estudios de intervención con mezcladoras de oxígeno. Sin embargo, en México se realizó un estudio en el que, tras control estricto del oxígeno, los autores notaron disminución de la incidencia de la ROP⁴⁰.

CONCLUSIONES

La disponibilidad de la FAG mejora el entendimiento de una enfermedad actualmente con dificultades en el manejo inicial, así como en el seguimiento. Además, ayuda al diagnóstico diferencial en situaciones que varían de la presentación clásica de la ROP, sobre todo en los contextos clínicos de los países latinoamericanos con pobre control de oxígeno y falta de infraestructuras para el cuidado neonatal.

1. Flynn JT, Cassady J, Essner D, et al. Fluorescein angiography in retrolental fibroplasia: experience from 1969-1977. *Ophthalmology*. 1979.
2. Purcaro V, Baldascino A, Papacci P, et al. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25 (Suppl 3):53-6.
3. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, et al. Influence of fluorescein angiography on the diagnosis and management of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:1601-8.
4. Henaine-Berra A, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, et al. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-vegf therapy. *JAAPOS*. 2014;18:120-3.
5. Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type I retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014;121:2212-9.
6. Martínez-Castellanos MA, Vélez-Montoya R, Price K, et al. Vascular changes on fluorescein angiography of premature infants with low risk of retinopathy of prematurity after high oxygen exposure. *Int J Retina Vitreous*. 2017.
7. Martínez-Castellanos MA, Cernichiario-Espinosa LA. Correspondence. *Retina*. 2018.
8. John VJ, McClintic JL, Hess DJ, et al. Retinopathy of Prematurity Versus Familial Exudative Vitreoretinopathy: Report on Clinical and Angiographic Findings. *OSLI Retina*. 2016.
9. Cernichiario-Espinosa LA, Berrocal AM. Future trends in Pediatric Vitrectomy. *Retina Today*. 2017.
10. García-González JM, Snyder L, Blair M, et al. Prophylactic Peripheral Laser and Fluorescein Angiography after Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Retina*. 2017.
11. Rutnin U. Fundus appearance in normal eyes. I. The choroid. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:821-39.
12. Asdourian GK, Goldberg MF. The angiographic pattern of the peripheral retinal vasculature. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:2316-8.
13. Blair MP, Shapiro MJ, Hartnett ME. Fluorescein angiography to estimate normal peripheral retinal nonperfusion in children. *J AAPOS*. 2012:234-7.
14. Cernichiario-Espinosa LA, Olguin-Manríquez FJ, Henaine-Berra A, et al. New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016.
15. Ho LY, Ho V, Aggarwal H, et al. Management of avascular peripheral retina in older prematurely born infants. *Retina*. 2011;1248-54.
16. Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye (Lond)*. 2016;30:333-41.
17. Hajrasouliha AR, et al. Reactivation of Retinopathy of Prematurity Three Years After Treatment With Bevacizumab. *OSLI Retina*. 2017;48(3):255-9.
18. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type I retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2010;30(4 Suppl):S24-31.
19. García González JM, Snyder L, Blair M, et al. Prophylactic Peripheral Laser and Fluorescein Angiography after Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *Retina*. 2017.
20. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008-15.
21. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, et al. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):507-12.
22. Fernández MP, Berrocal AM, Goff TC, et al. Histopathologic Characterization of the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in a Case of Retinopathy of Prematurity Treated With Ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:134-40.
23. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, et al. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A Longitudinal Fluorescein Angiographic Study. *Retina*. 2017;37(1):97-111.
24. Yi Z, Su Y, Zhou Y, et al. Effects of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Chinese Infants. *Curr Eye Res*. 2016;41(8):1092-7.
25. Hwang CK, et al. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008-15.
26. Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity: Anatomic Outcomes and Influencing Factors. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1156-64.
27. Day S, Rainey AM, Harper CA 3rd. Incomplete Retinal Vascularization After Ranibizumab Treatment of Retinopathy of Prematurity. *OSLI Retina*. 2017;48(1):75-8.
28. Toy BC, Schachar IH, Tan GS, et al. Chronic Vascular Arrest as a Predictor of Bevacizumab Treatment Failure in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2166-75.
29. Snyder LL, García-González JM, Shapiro MJ, et al. Very Late Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Monotherapy With Intravitreal Bevacizumab. *OSLI Retina*. 2016;47(3):280-3.
30. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, et al. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res*. 2017;42(3):462-9.
31. Alyamaç Sukgen E, Çömez A, Koçluk Y, et al. The Process of Retinal Vascularization after Anti-VEGF Treatment in Retinopathy of Prematurity: A Comparison Study between Ranibizumab and Bevacizumab. *Ophthalmologica*. 2016;236(3):139-47.
32. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Does Bevacizumab Alter Vascularization Potential in Retinopathy of Prematurity? *Ophthalmology*. 2016;123(9):2042-3.
33. Karaca C, Oner AO, Mirza E, et al. Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):1099-101.
34. Cernichiario-Espinosa LA, Williams BK Jr, Martínez-Castellanos MA, et al. Peripheral Vascular Abnormalities Seen by Ultra-Widefield Fluorescein Angiography in Adults With History of Prematurity: Report of Three Cases. *OSLI Retina*. 2018;49(4):278-83.
35. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J AAPOS*. 2013;17(3):323-5.

36. Chen W, Binenbaum G, Karp K, et al. Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. *J AAPOS*. 2014;18(4):402-4.
37. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, et al. Adult retinopathy of prematurity: outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. *Ophthalmology*. 2001;108(9):1647-53.
38. Ratra D, Akhundova L, Das MK. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants. *Oman J Ophthalmol*. 2017;10(3):167-72.
39. Cernichiaro-Espinosa, Tran KD, Berrocal AM. Imaging Modalities in Pediatric Vitreoretinal Disorders. *Curr Ophthalmology Rep*. 2018.
40. Zepeda-Romero LC, Lundgren P, Gutiérrez-Padilla JA, et al. Oxygen Monitoring Reduces the Risk for Retinopathy of Prematurity in a Mexican Population. *Neonatology*. 2016;110:135-40.

Hallazgos por tomografía de coherencia óptica

JUAN ALBERTO DÁVILA BARCENAS

INTRODUCCIÓN

La prematuridad afecta al crecimiento y el desarrollo de diversos órganos en el cuerpo del prematuro, entre ellos la vía visual desde el segmento anterior hasta la corteza visual. En el caso de la retinopatía del prematuro (ROP) se han observado diversos cambios en el desarrollo y la configuración final de la mácula y la fovea que están relacionados con el grado de retinopatía, así como con los factores de riesgo ya establecidos, como la edad gestacional, el peso y el tratamiento utilizado.

Cambios estructurales en el polo posterior

En el momento de nacer, la fovea se encuentra inmadura y durante el desarrollo experimenta una migración centrífuga de las capas internas de la retina y una migración centripeta de los fotorreceptores, lo que contribuye a la configuración final en la etapa adulta y la depresión foveal¹. En el recién nacido prematuro, se cree que la presencia del factor de crecimiento vascular endotelial provoca la acumulación de líquido entre las capas internas de la retina. Este edema, denominado edema macular del prematuro,² es un hallazgo que se encuentra únicamente en bebés prematuros, transitorio, habitualmente se encuentra durante el primer mes de vida, no siempre es detectable mediante oftalmoscopia indirecta y suele tener una resolución espontánea. Además, se cree que puede tener un papel pronóstico para el desarrollo de la ROP; sin embargo, las secuelas o los resultados anatómicos y funcionales de su presencia aún no se han dilucidado del todo. La fovea en los prematuros de 31-33 semanas se caracteriza por la presencia de una capa de células ganglionares y otra capa plexiforme y nuclear interna. Durante la infancia^{3,4} y la vida adulta de estos pacientes se ha detectado un mayor grosor en la mácula y la fovea, lo cual se cree que es resultado de la falta de migración y degeneración de las capas internas, con la subsecuente distorsión de la depresión foveal^{4,5}.

Se han encontrado masas de tejido sobre la retina con la tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral. Se cree que este representa unas masas fibrovasculares, conocidas como popcorn, las cuales llegan a persistir semanas después del tratamiento.

En el estadio IV, la OCT puede corroborar el estado de la mácula y la extensión del desprendimiento hacia el polo posterior. Además, se ha encontrado que algunos prematuros llegan a desarrollar membranas epirretinianas no detectables mediante oftalmoscopia.

CAMBIOS EN LA COROIDES

En los pacientes con antecedente de ROP que requirieron tratamiento con láser o crioterapia, Wu, et al.⁶ reportaron una disminución del grosor coroideo respecto a los pacientes con retinopatía que no ameritaron tratamiento. El mecanismo por el cual ocurre este adelgazamiento no se ha

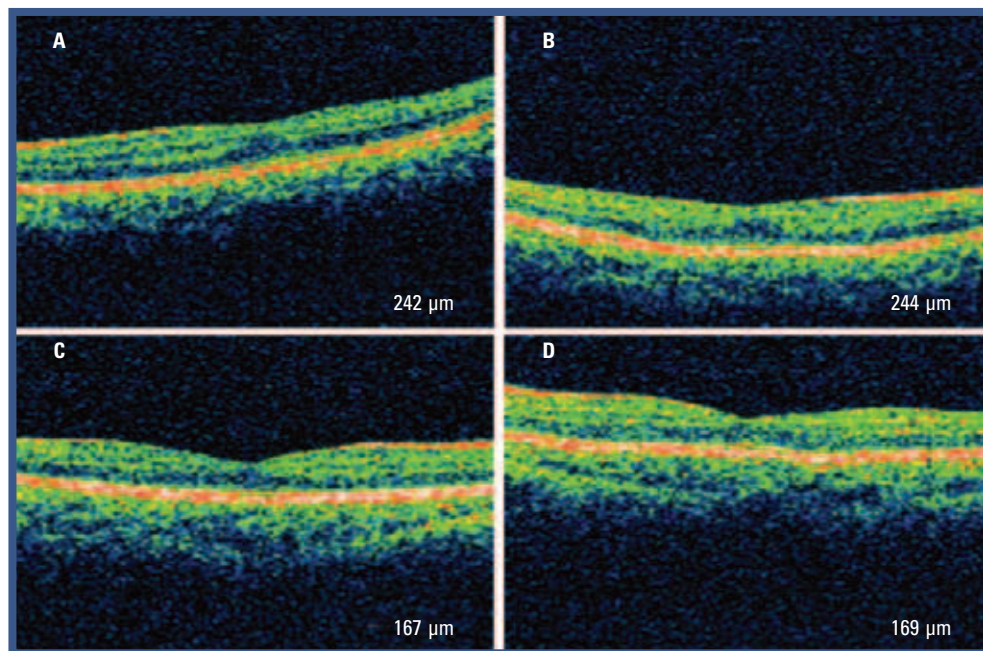


Figura 1. A y B: niña de siete años de edad con antecedente de ROP estadio III ojo derecho (A) y estadio II ojo izquierdo (B); 26.5 semanas de gestación y peso al nacer de 980 g. **C y D:** niña de seis años con antecedente de prematuridad sin ROP (ojo derecho [C] y ojo izquierdo [D]); 35.5 SDG y peso al nacer de 1,367 g.

establecido, pero se cree que el óxido nítrico y las prostaglandinas juegan un papel en la alteración del flujo de la coroides y, consecuentemente, en la atrofia de la capa vascular; otra teoría sugiere que el tratamiento ablativo con láser o crioterapia condiciona los cambios en el flujo vascular y atrofia. Además, los autores encontraron una relación directamente proporcional entre el grosor coroideo y el poder esférico. Asimismo, los pacientes con un grosor coroideo menor presentaron peores agudezas visuales.

JUSTIFICACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La examinación del recién nacido prematuro representa un reto para las herramientas convencionales de examinación, así como las habilidades del examinador. El uso de la OCT también presenta esta dificultad, debido a que se requieren modelos portátiles para su uso en el recién nacido prematuro, además de que los ojos de los recién nacidos presentan características distintas, como un poder refractivo diferente, una menor longitud axial, un menor diámetro pupilar y una superficie retiniana de menor tamaño. Estos cambios deben tomarse en cuenta en el momento de realizar este estudio en los recién nacidos y al establecer un protocolo para la realización y la interpretación de este estudio^{7,8}.

No existe un consenso para el uso de la OCT de manera rutinaria para el tamizaje y seguimiento de la ROP. Actualmente es una herramienta complementaria en los hallazgos de la enfermedad, no sustituye de ninguna manera el examen clínico ni es un criterio para la elección del tipo de tratamiento y el momento de iniciarlo.

La OCT puede realizarse en distintos momentos de la enfermedad. Durante la fase aguda se utiliza para evidenciar la presencia de edema macular del prematuro y la presencia de artefactos como tejido

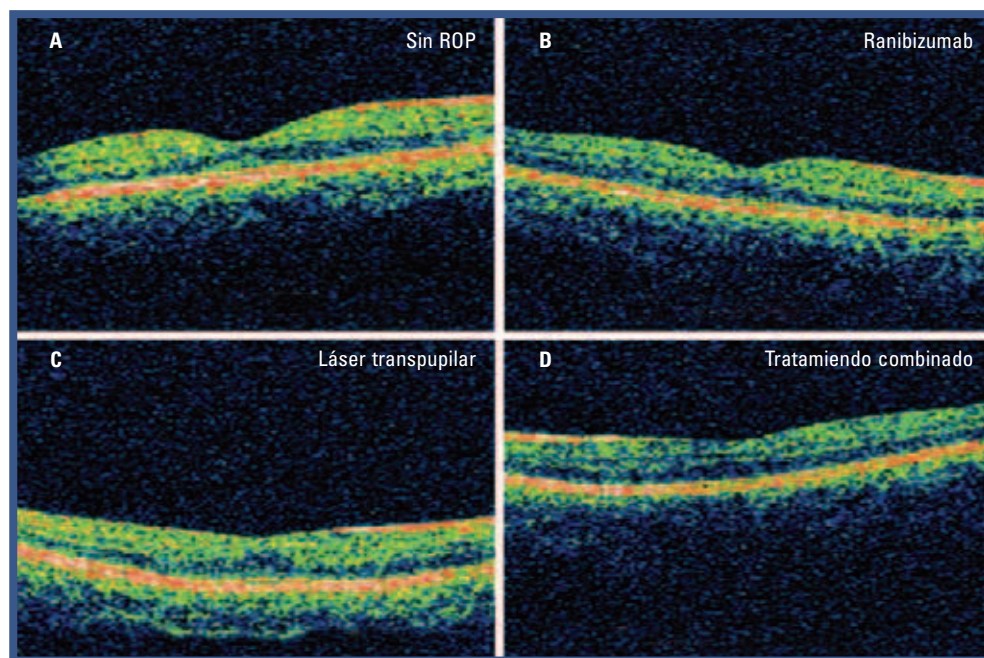


Figura 2. A, B, C, D: Cambios en la depresión foveal en pacientes con distintos tratamientos.

fibrogliosis secundaria a las lesiones encontradas durante la enfermedad. Posterior al periodo agudo de la enfermedad es una herramienta útil para evaluar la respuesta del tratamiento a corto, mediano y largo plazo, así como para valorar el seguimiento del paciente con antecedente de ROP y las posibles secuelas funcionales y estructurales.

CAMBIOS A LARGO PLAZO EN LA MÁCULA

En diversos estudios se ha evaluado la configuración anatómica de la mácula en pacientes prematuros, y se han reportado cambios en relación con los diferentes grados de retinopatía, los cuales pueden atribuirse al grado de prematuridad, al estadio de la enfermedad y al tratamiento empleado en cada caso. Ecsedy, et al.⁹ analizaron 74 ojos de pacientes pediátricos con antecedente de prematuridad y los dividieron en cuatro grupos de acuerdo al tratamiento establecido y un grupo de control de pacientes nacidos a término. En dicho estudio se encontró un mayor grosor foveal en comparación con pacientes prematuros sin ROP y pacientes no prematuros.

En población mexicana se realizó un estudio, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el cual se incluyeron 58 ojos de 29 pacientes con antecedente de prematuridad con distintos grados de retinopatía, a los que se les realizó OCT años después al periodo agudo de la enfermedad. Se encontró relación entre el grosor foveal y el grado de prematuridad de acuerdo a las semanas de gestación (Fig. 1). En dicho estudio no se encontraron diferencias en cuanto al estadio de la enfermedad respecto al grosor foveal, sólo se observó una diferencia entre los pacientes prematuros sin ROP y los pacientes con ROP. Respecto al tratamiento, se encontró que los pacientes sometidos a tratamiento con láser o láser y anti-angiogénico intravítreo combinados presentaban un mayor grosor foveal y una mayor distorsión de la depresión foveal (Fig. 2).

Otra característica que se encontró fue la configuración anatómica de la retina en los diferentes grupos de estudio; se observaron diferencias morfológicas significativas en el grosor de las diferentes capas y la depresión foveal.

CONSIDERACIONES FUTURAS

La OCT es una herramienta complementaria útil para la valoración de los pacientes prematuros, ya que permite detectar cambios en la retina los cuales no son detectables mediante oftalmoscopia. Cuando se cuente con dicho recurso, se debe considerar su uso para complementar el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento.

Al ser una herramienta con un alto costo y de difícil acceso, su uso no debe retrasar la valoración clínica ni el tratamiento indicado con los criterios actuales.

Los hallazgos descritos en los reportes mundiales muestran cambios detectables por este medio antes que por oftalmoscopia, lo cual puede significar que se trata de una herramienta con mayor sensibilidad y especificidad, por lo que debe evaluarse su papel como criterio diagnóstico y de tratamiento precoz en prematuros con factores riesgo, y de esta manera evitar o limitar las secuelas de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallace DK, Cotten CM, Winter KP, et al. Dynamics of Human Foveal Development after premature Birth. *Ophthalmology*. 2012;(12):2315-25.
2. Sigler EJ. Microcysts in the inner nuclear layer, a nonspecific SD-OCT sign of cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3282-4.
3. Basmak H, Colak E, Bilgec MD, Erol N, Gursoy H. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016;36(4):591-600.
4. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res*. 2015;53:15-20.
5. Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-16.
6. Wu WC, Shih CP, Wang NK, et al. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(11):1451-8.
7. Maldonado RS, Toth CA. Optical Coherence Tomography in Retinopathy of Prematurity. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):271-96.
8. Yadav N, Dabir S, Jayadev C, et al. The use of handheld spectral domain optical coherence tomography in pediatric ophthalmology practice: Our experience of 975 infants and children. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(7):586.
9. Ecsedy M, Szamosi A, Karkó C, et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):5207-11.

Modalidades de aplicación de láser en la retinopatía del prematuro

ALFONSO ALMEIDA MONTERO, MARTÍN FLORES AGUILAR Y ALEXIA CARLA ROMANELLI ZUAZO

FOTOCOAGULACIÓN TRANSPUPILAR

Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es la primera causa de ceguera infantil prevenible en Latinoamérica, y la detección temprana y el tratamiento oportuno constituyen las principales herramientas para su cura. La fotocoagulación de la retina avascular con láser es eficaz y segura, y continúa siendo el *gold standard* del tratamiento de la ROP¹.

El estudio *Early Treatment ROP* (ETROP) marcó un cambio importante en el tratamiento de la enfermedad al clasificar la retinopatía en dos tipos: ROP tipo I –la que requiere tratamiento– y ROP tipo II –la que requiere observación–. Además, a modo de conclusión reportó mejores resultados anatómicos y funcionales, al igual que menores complicaciones a corto, mediano y largo plazo, en comparación con la fotocoagulación en el estadio de «enfermedad umbral»^{2,3}.

Indicaciones para la fotocoagulación de la retinopatía del prematuro

1. ROP (cualquier estadio) en Zona 1, con enfermedad Plus.
2. ROP estadio III, en Zona 1, sin enfermedad Plus.
3. ROP estadio II en Zona 2, con enfermedad Plus.
4. ROP estadio III en Zona 3, con enfermedad Plus⁴.

Técnica de aplicación del láser transpupilar

La aplicación de fotocoagulación retinal transpupilar con láser se realiza mediante oftalmoscopia binocular indirecta y requiere personal especializado: un oftalmólogo entrenado en dicha técnica y un anestesiólogo pediátrico o neonatólogo que proporcione anestesia general o sedación.

Algunos expertos, ya sea por preferencia personal u obligados por no contar con personal idóneo, prefieren evitar la anestesia general o sedación y realizan el tratamiento con anestesia local y placebos, tales como suero con dextrosa, o estimulantes del reflejo de succión⁵.

Materiales

- Equipo para fotocoagulación con láser (preferiblemente diodo de 810 nm).
- Lupa de 28 D (adicionalmente se puede utilizar una lupa de 20 D).
- Blefarostato neonatal.
- Indentador escleral.
- Midriático (tropicamida/fenilefrina).

- Antibiótico tópico.
- Corticoide tópico.
- Dexametasona 4 mg (opcional para aplicación subconjuntival al finalizar el procedimiento).

Cuidados preoperatorios

- Ayuno de 2 h si se utiliza anestesia general o sedación.
- Canalización por vía venosa (por enfermería neonatal).
- Dilatación pupilar: una gota de tropicamida/fenilefrina (dos veces: 1 h antes del procedimiento y a los 30 min). En casos de poca dilatación, se puede utilizar una gota adicional. Durante la dilatación pupilar se sugiere monitorizar los signos vitales.
- Asepsia y antisepsia ocular.

Técnica quirúrgica

Programar el equipo de láser diodo: poder de 100-200 mW y duración de pulso de 200 ms.

Iniciar el procedimiento con el poder en 100 mW e ir aumentando gradualmente hasta conseguir una quemadura blanca grisácea adecuada. Esto dependerá de la zona que se está tratando y de la severidad de la enfermedad. Por ejemplo: junto a la cresta y especialmente en estadios más avanzados se puede utilizar hasta 250-300 mW, y en zonas periféricas utilizar menos poder (100-150 mW). Asimismo, se puede aumentar la duración del pulso si fuera necesario⁶.

Aplicar el láser, colocando los «disparos» en toda la zona avascular de la retina, de forma ordenada, desde la cresta hasta la *ora serrata*, y con una separación de medio diámetro de disparo entre los mismos. Se recomienda iniciar el tratamiento en la retina temporal, de forma ordenada y circular, cubriendo los 360 grados, para evitar áreas sin tratar (áreas *skip*).

El número total de disparos dependerá de la cantidad de retina avascular; puede llegar a aplicarse entre 2,500 y 3,000 disparos o más en ROP- AP (agresiva posterior). en zona I, o hasta 1,000-2,000 disparos en zona II, pero se debe tratar de cubrir la retina avascular con el menor número de disparos.

Se debe tener cuidado en los meridianos de las horas 3 y 9, en el punto de entrada de las arterias ciliares largas posteriores, ya que un tratamiento confluyente y con poderes altos en estos meridianos puede derivar en hipotonía, catarata e isquemia del segmento anterior. Finalmente, las quemaduras no deberán sobrepasar la *ora serrata*, ya que la fotocoagulación sobre el cuerpo ciliar producirá una ciclofotocoagulación con graves complicaciones, como hipotonía, catarata y uveítis^{5,7}.

Algunos expertos sugieren, en casos de ROP estadio III, aplicar 1-2 hileras de láser posterior a la cresta, procurando no tocar la cresta ni los vasos retinales, para evitar el sangrado. Esta variante tiene la finalidad de crear un esclaje interno para disminuir la posible tracción macular y retinal, que puede originar un desprendimiento de retina periférico, y permitir una mejor calidad de visión^{8,9} (Fig. 1).

Al culminar el procedimiento, se puede colocar 0.1 ml de dexametasona de 4 mg subconjuntival.

Cuidados postoperatorios

Aplicar antibióticos, corticoides y cicloplégicos tópicos durante siete días o más, según criterio del especialista, de acuerdo a la severidad de la ROP y la cantidad de disparos requeridos.

Seguimiento

El seguimiento durante el postoperatorio debe ser cuidadoso, ya que generalmente desde el séptimo día postoperatorio, mediante oftalmoscopia binocular indirecta, pueden observarse signos de regresión de la enfermedad, como disminución de la ingurgitación y tortuosidad vascular de la enfermedad plus, regresión de los neovasos y regresión del estadio de la retinopatía. Durante las primeras dos semanas también es posible observar que las quemaduras blanco-grisáceas van desapareciendo, lo cual obedece al inicio de la pigmentación, y no así a áreas sin tratamiento (Fig. 1).

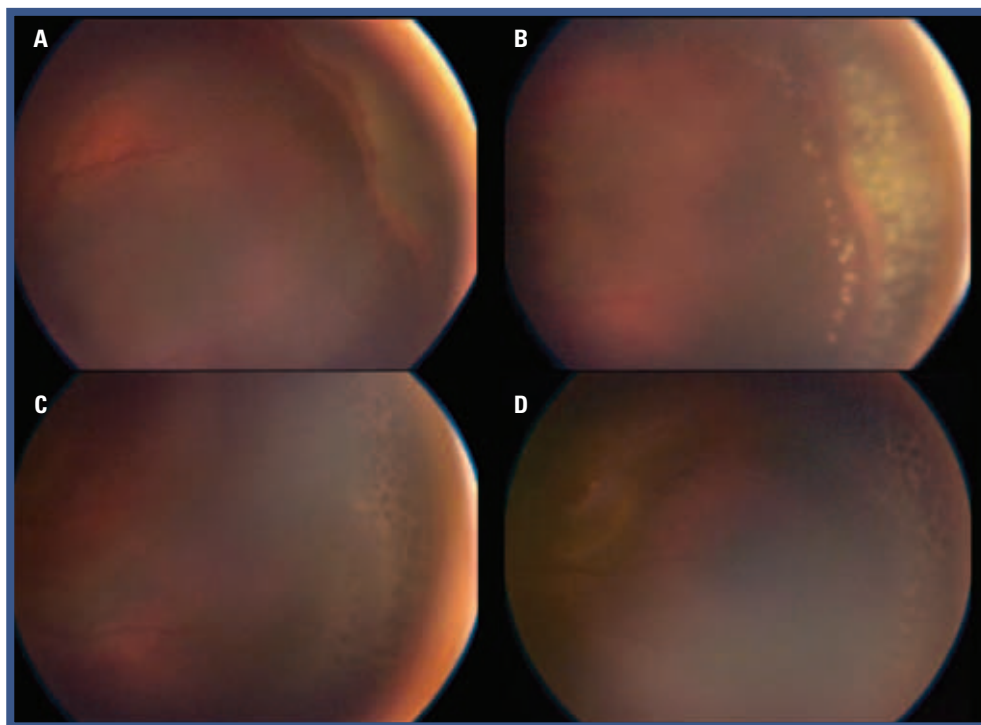


Figura 1. Retinopatía del prematuro estadio III, zona III plus. **A:** preoperatorio. **B:** aplicación de láser anterior y posterior a la cresta, tercer día postoperatorio. **C:** 10 días postoperatorio. **D:** 21 días postoperatorio.

A partir de entonces, se recomiendan exámenes periódicos de fondo de ojo. Asimismo, es indispensable realizar una valoración de la alineación ocular y refracción a partir del sexto mes de vida, sin olvidarnos de iniciar estimulación visual desde los primeros meses.

En caso de que no se vieran signos de regresión, se deben buscar áreas «sin tratamiento» y aplicar un nuevo tratamiento con láser lo antes posible. Si la enfermedad sigue activa y no existen áreas sin láser, deberá plantearse otro tipo de tratamiento adicional, como inyección intravítrea con antiangiogénicos, o realizar una vitrectomía precoz.

Contraindicaciones

La contraindicación absoluta para el tratamiento de la ROP mediante fotocoagulación retinal transpupilar con láser es la opacidad de los medios: opacidad del cristalino, hemorragia vítrea, etc., para lo cual se sugiere lensectomía y/o vitrectomía asociada a endofotocoagulación, con o sin inyección de antiangiogénicos previa a la cirugía.

Complicaciones y secuelas

Intraoperatorias

En algunas ocasiones, al aplicar el láser se pueden lesionar neovasos de forma inadvertida o accidental, lo cual ocasionaría: la aparición de una hemorragia prerretinal, que impediría colocar disparos de láser en la zona de la hemorragia, una hemorragia vítrea, que imposibilitaría continuar con el procedimiento, o aumentar el poder y el tiempo de exposición del láser para lograr un blanqueamiento adecuado.

Postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias pueden ser agudas o presentarse años después.

Las más comunes son la hiperemia y hemorragia conjuntival leve, como resultado de la manipulación e indentación durante el procedimiento.

Aunque menos frecuentes, se pueden observar hemorragias prerretinal y vítrea, lo que dificulta el seguimiento y favorece la tracción retinal y el desprendimiento de retina.

También se han reportado erosión y edema corneal, quemaduras en el iris y cuerpo ciliar e iridoclititis, desprendimiento de retina exudativo, sinequias posteriores con posible glaucoma secundario, hifema, glaucoma por cierre angular y opacificación del cristalino ocasionada por daño térmico, especialmente en pacientes con persistencia de la túnica vascular *lentic*, o por quemadura directa durante la aplicación del láser, poco frecuente en manos expertas. Sin embargo, existen publicaciones que relacionan un mayor riesgo de complicaciones del segmento anterior cuando el tratamiento se realiza a menor edad posmenstrual¹⁰⁻¹².

Las secuelas más frecuentes a largo plazo son las de origen refractivo (miopía axial, con las complicaciones inherentes a la misma, aumento del grosor del cristalino, astigmatismo alto por aumento de la curvatura corneal y cámara anterior estrecha) y de origen anatómico (ectopia macular y papila oblicua, entre otras). Asimismo, en estudios con tomografía de coherencia óptica (OCT) de pacientes con un fondo de ojo clínicamente normal se han reportado alteraciones estructurales de la retina, como engrosamiento y alteración del contorno foveal, y retención de las capas internas de la retina, no así las externas.

En algunos casos se puede observar que la tortuosidad vascular sin ingurgitación persiste hasta en el 65% de los pacientes tratados, sin que ello signifique una complicación propiamente dicha¹³⁻¹⁵.

LÁSER TRANSESCLERAL

Introducción

La efectividad del tratamiento con láser de la ROP es similar al tratamiento con crioterapia, pero presenta significativamente menor número de complicaciones y efectos colaterales¹⁶, aunque no está exento de ellas (opacidad transitoria del cristalino, desarrollo de catarata en su modalidad transpupilar)^{16,17} y requiere de cierta destreza para su aplicación. A día de hoy es la opción más adecuada para el tratamiento específico de la enfermedad, y la variedad transescleral de la fotocoagulación es un método alternativo, eficaz y seguro para el tratamiento de la ROP en general y de mayor aplicación en los casos que presentan persistencia de la túnica vascular *lentic* –que impide una adecuada dilatación pupilar–, ante la presencia de medios turbios secundarios a enfermedad del segmento anterior del ojo o como componente de la enfermedad plus en la ROP, así como en aquellos casos en los que la midriasis no se logra con eficacia. La longitud de onda del láser infrarrojo (810 nm) permite su paso a través de la esclera y la coroides, con lo que se consigue la entrega efectiva de la energía láser y se evita su paso a través de los medios transparentes del ojo, reduciendo así la incidencia de catarata, sobre todo en aquellos casos en los que la túnica vascular *lentic* persiste con mayor densidad¹⁸.

Técnica

En general, será necesario alcanzar el mayor grado de midriasis para realizar el tratamiento de la ROP con cualquier técnica con láser; sin embargo, la aplicación transescleral de láser se podrá llevar a cabo con grados menores de midriasis debido a la persistencia de la túnica vascular *lentic* o la rigidez del iris (enfermedad plus severa), sin que esto implique una disminución en su efectividad. La técnica anestésica a emplear dependerá de los recursos disponibles en cada servicio, del estado de salud general del paciente y de la preferencia del cirujano, neonatólogo o pediatra, aunque en general la sedación y analgesia intravenosas suelen ser suficientes, y se reserva la anestesia general inhalada para casos muy específicos, con lo que se evita aumentar la morbilidad neonatal¹⁹. Mantener al paciente constantemente monitorizado durante todo el procedimiento permitirá identificar oportunamente los cambios secundarios

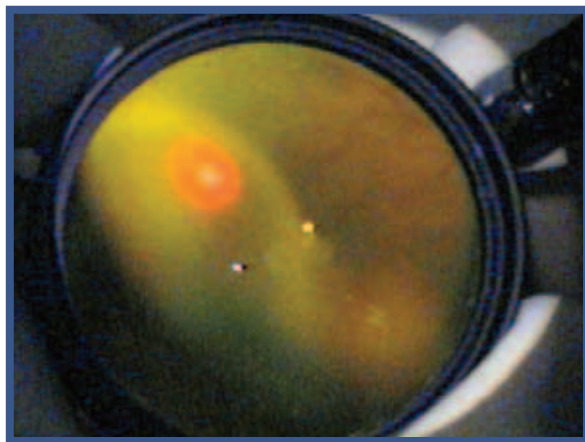


Figura 2. Sonda transescleral y haz de enfoque.

al reflejo vagal, que por lo general acompaña a las maniobras de indentación para aplicación de láser o crioterapia.

Equipo

La técnica de aplicación transescleral de láser requiere de un sistema de emisión de luz con longitud de onda de 810 nm (infrarrojo), una sonda para aplicación transescleral de láser de 1,500 μm de diámetro en su punta, un oftalmoscopio indirecto y una lente para oftalmoscopia indirecta (20, 28, 30 o 40 dioptrías) para la visualización y el control de cada aplicación²⁰. Las características propias de la sonda de aplicación transescleral le permiten ser empleada como indentador escleral, lo cual facilita la aplicación del láser incluso en casos en los que no se logra una midriasis adecuada.

La aplicación transescleral de láser permite la colocación de puntos de aproximadamente 1,500 μm de diámetro, lo cual optimiza el tiempo necesario para la aplicación del tratamiento en las zonas específicas a tratar y disminuye la exposición del paciente prematuro a los agentes anestésicos (Fig. 2).

El tratamiento de la ROP, independientemente de la técnica empleada, comprende el total del área de retina avascular anterior a la línea existente entre la retina vascularizada y la retina avascular, evitando en lo posible las zonas de neovascularización y el centro de la fovea cuando existe ROP posterior^{21,22}. En el caso del láser transescleral es recomendable poner cada punto a una distancia equivalente a la tercera parte del diámetro total del área de tratamiento de la sonda, para evitar la aplicación confluyente de láser²³.

Se ha estudiado la eficacia de la aplicación de láser transpupilar versus transescleral, y se ha encontrado similitud en la efectividad de ambas técnicas, aunque existe mayor incidencia de hemorragia intraocular con la técnica transescleral; no obstante, esto se ha relacionado también con la refinación de la técnica. En los casos en los que existe retina avascular en el polo posterior y que requieren tratamiento con láser, la aplicación transescleral puede resultar difícil y requerir la realización de incisiones conjuntivales, derivando en mayor trauma, edema palpebral o conjuntival²⁴. Una vez que el cirujano llegue a la cima de la curva de aprendizaje, será capaz de realizar múltiples tratamientos en menor tiempo, así como con muy bajo índice de complicaciones, incluso por debajo de las otras técnicas empleadas para el tratamiento de la ROP. En la actualidad existe suficiente evidencia científica que sugiere que la aplicación de láser transpupilar o transescleral se asocia a mejor pronóstico funcional y anatómico en la mayoría de los casos tratados, en comparación con la crioterapia, aunque no se ha podido demostrar superioridad de una de las técnicas de aplicación de láser sobre la otra (Fig. 3).

Especial mención merece el hecho de que en los casos en los cuales no es posible la aplicación transpupilar del láser, ya sea por opacidad corneal o del cristalino, e incluso del vítreo, persistencia de la túnica vascularosa *lentis* o escasa midriasis por rigidez del iris, la aplicación transescleral del láser representa el

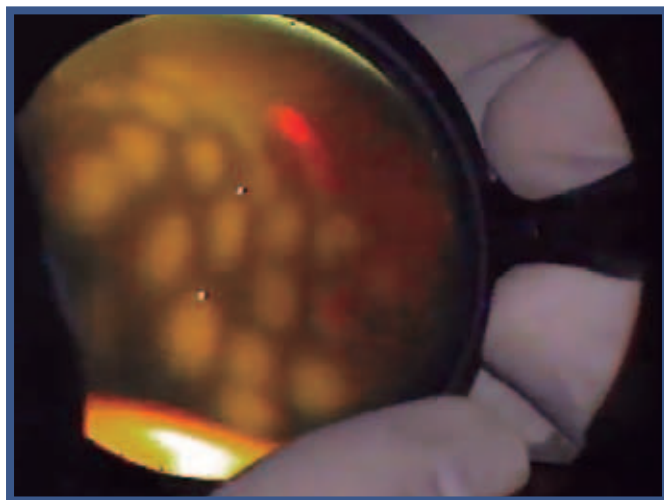


Figura 3. Disparos de láser transescleral vistos mediante oftalmoscopia indirecta.

medio idóneo para alcanzar la efectividad en el tratamiento y evitar la morbilidad que en la actualidad representa la aplicación de criocoagulación realizada de manera primaria en estos casos²⁴.

Manejo posquirúrgico

Hasta la fecha no existen estudios comparativos entre los distintos esquemas de tratamiento después de la fotocoagulación de retina por ROP, por lo que el empleo de colirios con antiinflamatorios esteroideos, antimicrobianos y/o ciclopléjicos, así como de sus diversas combinaciones, deberá individualizarse de acuerdo a las características del paciente y la intensidad de la manipulación durante el tratamiento. Se sugiere que en los pacientes de muy baja edad gestacional y bajo peso al nacer se utilicen combinaciones de esteroideos y antimicrobiano para disminuir la incidencia de procesos infecciosos y secuelas inflamatorias²²; en los casos en los que se realizaron incisiones conjuntivales resulta imperativa la aplicación de estos fármacos para evitar cuadros infecciosos e inflamatorios severos posteriores a la aplicación transescleral de láser.

Después de la fotocoagulación exitosa de retina por la ROP, se sugiere que la primera revisión posterior al tratamiento se realice durante los siguientes 5-10 días, y se busque valorar datos de regresión de la enfermedad plus y la propia ROP²¹. En caso de existir actividad de la enfermedad, deberá considerarse la posibilidad de realizar un segundo tratamiento teniendo en cuenta los parámetros iniciales. En la actualidad no existen reportes sobre el momento preciso para realizar el retratamiento; sin embargo, es importante el seguimiento puntual e individualizar cada caso analizando los factores de riesgo sistémicos asociados para lograr una intervención adecuada y precisa, con el fin de limitar las secuelas anatómicas y funcionales de la ROP que no presentó regresión completa posterior al primer tratamiento.

APLICACIÓN DE LÁSER CON LÁMPARA DE HENDIDURA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Introducción

La fotocoagulación es el tratamiento de elección para la ROP. La técnica de mayor elección es la aplicación transpupilar aplicada con oftalmoscopio indirecto; sin embargo, hace más de 25 años que se describió una técnica que, según mi experiencia, también resulta exitosa, y la cual consiste en la aplicación de láser en casos de ROP por medio de lámpara de hendidura.

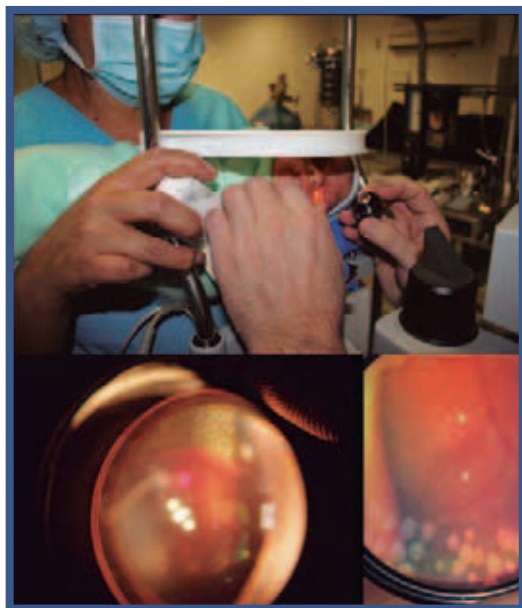


Figura 4. Aplicación de láser con lámpara de hendidura, y resultados inmediatos y a mediano plazo.

Indicaciones

- Basadas en el ETROP I.
- Retinopatía del prematuro tipo I.

Técnica

A lo largo de los años he utilizado dos tipos de láser: al principio, un láser YAG 532, y en los últimos dos años estoy usando un láser *multispots* en patrón.

El procedimiento se realiza bajo máxima dilatación pupilar, con anestesia general para el prematuro, debidamente monitorizado por un anestesiólogo, para lo cual no es necesario entubarlo. Se procede a posicionar al bebé en decúbito lateral y se coloca una lente de contacto quadrasférico, que permite una visualización completa de la zona periférica de la retina, con la que realizamos el tratamiento con láser en la zona avascular desde la cresta hasta la *ora serrata*. El láser con *multispots* en patrón permite el llenado rápido de la zona a ser tratada. Los parámetros varían dependiendo de cada ojo, aunque generalmente la potencia utilizada es de 300 mW, 0.2 s y marcas de 200 a 400 μm lo más confluentes posible (Fig. 4).

Las ventajas de esta técnica son: nunca se pierde la visibilidad de la zona a tratar, el láser no produce dolor –con lo que se reducen las complicaciones–, la aplicación del láser se da de forma completa –con lo que se evita dejar zonas sin tratar– y se puede escoger el tamaño de la marca –cuanto más grande, menor número de disparos–. Todas estas ventajas hacen que el tratamiento sea más rápido y disminuya el tiempo anestésico. Otra ventaja de esta técnica es que, al tener un tratamiento completo de la zona avascular, disminuye la necesidad de retratamiento, el cual es inferior al 5%.

Seguimiento

A los 7-10 días del tratamiento se deberán ver los primeros signos de regresión, tales como desaparición de la enfermedad plus, disminución o desaparición del tejido fibrovascular de la cresta y vascularización de la zona avascular. El seguimiento debe ser semanal hasta observar una regresión total; si ésta no se produce, debe considerarse un tratamiento adicional.

Contraindicaciones

La opacidad de medios contraindica la fotocoagulación con láser, y en estos casos se usa otro método de ablación, como el láser transescleral.

Complicaciones

Las complicaciones con esta técnica son escasas; sin embargo, pueden producirse hemorragias y en un seguimiento a largo plazo (10 años) se observa miopía de baja magnitud.

Conclusiones

La técnica de láser con lámpara de hendidura presenta grandes ventajas, en comparación con la técnica con oftalmoscopio indirecto, es de fácil replicación, el tratamiento es completo y se efectúa en un tiempo más corto y con mínima inflamación.

Es el tratamiento aprobado para frenar la progresión de la ROP.

BIBLIOGRAFÍA

1. O Keefe M, Burke J, Algawi K, Goggin M. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(11):1012-4.
2. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-96.
3. Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-50.
4. Pan American Health Organization. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Retinopatía de la Prematuridad. Washington D.C.; 2017. p. 85.
5. Jalali S, Azad R, Trehan HS, et al. Technical aspects of laser treatment for acute retinopathy of prematurity under topical anesthesia. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(6):509-15.
6. Hernández Salazar L. Retinopathy of Prematurity Grupo ROP México. México; 2011. p. 74-5.
7. Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. *Retina*. 2006;26:S16-7.
8. Larrea PF, Waisman V, Lohn C. Innovación al tratamiento convencional con láser en la retinopatía del prematuro. *Oftalmología Clínica y Experimental*. Disponible en: <https://www.ofthalmologos.org.ar/oce/item/show/222>
9. Arvas S, Sarici AM, Akar S. Diode laser photocoagulation posterior to the ridge in severe stage 3+ threshold retinopathy of prematurity. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):197-200.
10. Salgado CM, Celik Y, VanderVeen DK. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for pre threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(1):6-9.
11. Uehara A, Kurokawa T, Gotoh N, Yoshimura N, Tokushima T. Angle closure glaucoma after photocoagulation for retinopathy of prematurity. *British J Ophthalmol* 2004;88:1099-100.
12. Ibarra M, Capone A. Retinopathy of Prematurity and Anterior Segment Complications. *Ophthalmol Clin N Am*. 2004;17:577-82.
13. Drawan A, Dogra M, Vinekar A, Gupta A, Dutta S. Structural sequelae and refractive outcome after successful laser treatment for threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45(6):356-61.
14. Wu WC, Kuo JZ. Complications of Retinopathy of Prematurity Treatment. En: Kychenthal BA, Dorta SP, editores. *Retinopathy of Prematurity*. Cham: Springer; 2017. p. 119-28.
15. Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual Acuity, Optical Components, and Macular Abnormalities in Patients with a History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-16.
16. Laser ROP study group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:154-6.
17. McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1714-6.
18. Hittner HM, Hirsh NJ, Rudolph AJ. Assessment of gestational age by examination of the anterior vascular capsule of the lens. *J Pediatr*. 1977;91:455-8.
19. Chen SD, Sundaran V, Wilkinson AR, Patel CK. Variation in anesthesia for the laser treatment of retinopathy of prematurity--a survey of ophthalmologists in the UK. *Eye (Lond)*. 2006;21(8):1033-6.
20. Haller J, Lim JJ, Goldberg MF. Pilot trial of transscleral diode laser retinopexy in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:952-6.
21. Goggin M, O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity early outcome. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(9):559-62.
22. Flores MA. Transscleral laser Treatment. En: *Retinopathy of Prematurity*. Grupo ROP México. México; 2011. p. 78.
23. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I. Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1977;115(10):1270-5.

Antiangiogénicos en la retinopatía del prematuro

ODALIS ÁRÁMBULO, GABRIEL DIB Y GABRIEL ANTONIO OCHOA MÁYNEZ

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una causa importante de ceguera en niños nacidos prematuramente a nivel mundial y en muchos países de medios o bajos ingresos. En América Latina y Europa del Este, cuyos países han introducido servicios de cuidados intensivos neonatales y mejorado la sobrevivencia de neonatos de alto riesgo, sigue siendo una de las principales causas de ceguera¹⁻⁴.

Se cree que la patogénesis de la ROP se produce en dos fases: la primera, desde la semana 22 hasta la semana 30 posconcepción, ocurre en un ambiente hiperóxico, y durante esta fase hay una disminución de la producción del factor de crecimiento vascular y cese del crecimiento de los vasos; en la segunda fase, desde la semana 31 hasta la 45, el crecimiento de la retina avascular sin acompañamiento de los vasos resulta en un secundario medio ambiente hipóxico. Este estado de hipoxia retinal resulta en un incremento de la producción de factores angiogénicos que conducen a una posible vascularización anormal⁵.

La fotocoagulación con láser es la terapia de primera elección para el tratamiento de la ROP severa, en enfermedad umbral o en ROP preumbral tipo I, y con ella se obtienen buenos resultados anatómicos y funcionales, como se estableció después de los estudios al azar CRYO-ROP y ET-ROP. Pero cuando la enfermedad está localizada en zona I, zona II posterior o en pacientes afectados por enfermedad agresiva posterior (AP-ROP), los resultados visuales con láser convencional usualmente son desfavorables⁶⁻¹⁰.

Actualmente la terapia antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) se usa para tratar diferentes enfermedades que involucran neovascularización retiniana en su patogénesis, tales como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética proliferativa¹¹.

Dado que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es importante en la patogénesis de la ROP, las terapias dirigidas contra el VEGF juegan un papel importante en el tratamiento de la enfermedad y pueden emplearse como terapia única o en combinación con otras modalidades de tratamiento.

La historia del VEGF data de 1948, cuando I. Michaelson hipotetizó que un angiogénico difusible «factor X» inducido por hipoxia era responsable de la neovascularización del iris y retina asociada con retinopatías isquémicas¹².

Posteriormente se encontró que este factor es una glucoproteína, el factor de permeabilidad vascular. Independientemente, en 1989 Leung, et al. aislaron esta misma glucoproteína desde células foliculares pituitarias con características de un mitógeno endotelial, denominado factor de crecimiento vascular endotelial. Simultáneamente, Keck, et al. descubrieron un factor derivado de tumor que induce permeabilidad vascular, al que denominaron «factor de permeabilidad vascular». Después se probó que estos factores eran, de hecho, el mismo «factor X» originalmente descrito por Michaelson¹².

Soportes adicionales para el concepto del «factor X» provienen de estudios de retinas de primates que desarrollaron neovascularización en respuesta a la fotocoagulación láser¹².

El papel del VEGF está hoy en día bien definido en la patogénesis de la ROP¹³⁻¹⁶.

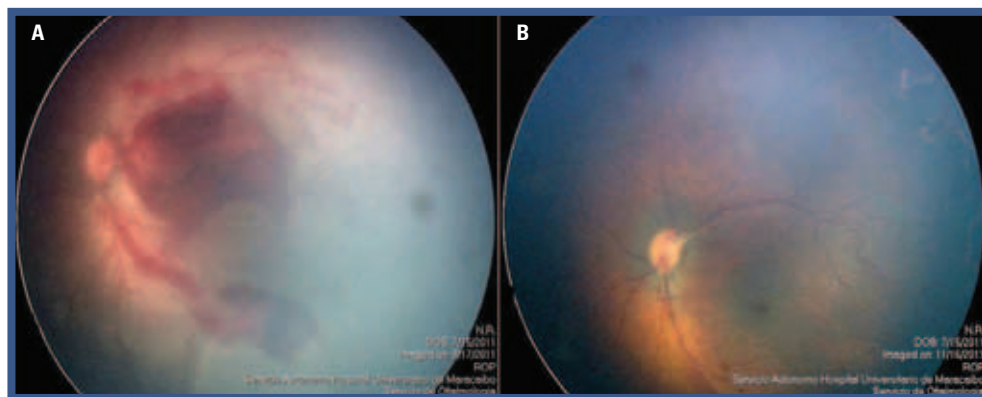


Figura 1. A: prematuro con enfermedad AP-ROP; en la imagen se observa presencia de hemorragia vítrea y prerretinal (pretratamiento). **B:** postratamiento de inyección intravítrea de ranibizumab y posterior aplicación de fotocoagulación con láser por reactivación de la enfermedad.

Las terapias anti-VEGF con el uso de bevacizumab intravítreo o ranibizumab intravítreo son ejemplos de nuevas opciones en la búsqueda de un tratamiento con mayores resultados estructurales y funcionales en la ROP localizada en zona I, zona II posterior o en pacientes con AP-ROP (Fig. 1).

La mayoría de los estudios con terapia anti-VEGF reportan el uso de bevacizumab (Avastin®; Genentech). La primera razón para ello fue que inicialmente se pensó que la molécula de anticuerpo entera del bevacizumab 149 kDa tenía, debido a su tamaño, baja penetración de la retina y, por lo tanto, menos absorción sistémica –lo cual estudios posteriores demostraron que no es cierto–, mientras que el ranibizumab (Lucentis®), fragmento de anticuerpo recombinante humanizado de 48 kDa, presentaba menor vida media, tanto sistémica como intraocular –lo cual sí se ha demostrado en trabajos de investigación¹⁷–. La segunda razón es el bajo costo del tratamiento con bevacizumab; sin embargo, en recientes reportes se ha mostrado que los niveles séricos de VEGF están suprimidos hasta dos meses después de usar bevacizumab intravítreo en pacientes con ROP tipo I, lo cual demuestra la salida del bevacizumab a la circulación sistémica¹⁸. Por ende, el ranibizumab presenta una ventaja superior al bevacizumab, ya que su efecto de disminución del VEGF en tiempo es mucho menor.

Ya que el ranibizumab posee una vida media más corta, y por consiguiente el tiempo de inhibición del VEGF es menor¹⁹, probablemente esto determine una probable reactivación más frecuente y temprana de la enfermedad, en comparación con el uso de bevacizumab, lo que conlleva a que los eventos oculares y sistémicos deberían ser menores con el uso de ranibizumab. Esto representa una preocupación permanente con el uso de la terapia anti-VEGF en bebés prematuros con ROP, debido a que el VEGF juega un papel muy importante en el desarrollo de muchos órganos, tales como los pulmones, riñones y cerebro^{20,21}. El estudio BEAT-ROP reportó un incremento en el número de muertes en el grupo de pacientes en los que se usó bevacizumab relacionadas con problemas pulmonares²². Es muy difícil poder establecer si estas muertes están relacionadas con el uso del anti-VEGF o con complicaciones inherentes a la prematuridad, por lo que concluimos que los estudios de investigación a largo plazo resultan muy importantes antes de catalogar esta terapia como de primera elección en el tratamiento de la ROP.

Entre los principales beneficios de la terapia anti-VEGF está que permite el desarrollo de los vasos periféricos de la retina, lo cual se asocia, a su vez, con menor aparición de miopía y mayor preservación del campo visual periférico que con la terapia con láser²³⁻²⁵. En estudios previos se ha demostrado que la terapia anti-VEGF promueve una regresión de la enfermedad con menor potencial de eventos adversos, pero aún continúa siendo una terapia fuera de etiqueta, ya que se desconocen su dosis exacta y los posibles eventos oculares y sistémicos a largo plazo²²⁻²⁵.

El BEAT-ROP es el primer estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico que evaluó la eficacia del anti-VEGF bevacizumab como monoterapia en el tratamiento de la ROP severa en zona I o zona II posterior,

en comparación con la terapia con láser, y concluyó que el bevacizumab intravítreo mostró beneficios significativos para la ROP en zona I, pero no en la ROP en zona II, en comparación con la fotocoagulación con láser²².

La terapia anti-VEGF, en comparación con el tratamiento convencional de fotocoagulación con láser, posee un alto porcentaje de resultados más favorables en los casos de ROP en zona I o zona II posterior (95.6 vs. 71.4%)²⁶, y además tiene la posibilidad de tratar casos severos de ROP en prematuros con complicaciones sistémicas severas, al evitar la administración de anestesia general o sedación necesaria para el tratamiento con láser, o en los casos de ROP que presentan hemorragias retinales o vítreas, o rigidez de pupila, que impiden la aplicación de terapia con láser^{27,28}.

El estudio BEAT-ROP evaluó comparativamente los resultados del tratamiento con láser y el uso de bevacizumab intravítreo en 150 prematuros con diagnóstico de ROP bilateral estadio III plus en zona I o zona II posterior. Se utilizó el registro fotográfico con RetCam para la documentación de los prematuros con enfermedad ROP a participar en el estudio. Se asignaron al azar 150 prematuros en dos grupos diferentes: uno para tratamiento con ablación con láser confluyente y otro para tratamiento con bevacizumab intravítreo a una dosis de 0.625 mg²².

No se realizó tratamiento cruzado entre los grupos, ya que un ojo podría afectar al otro; el bevacizumab y el VEGF dentro de la circulación y/o la inflamación liberada por el láser podrían confundir los hallazgos en el otro ojo y resultar potencialmente en una irreversible ambliopía por privación²².

El estudio BEAT-ROP demostró una ventaja del uso del bevacizumab intravítreo sobre la ablación con láser en la disminución de la recurrencia de la enfermedad. En contraste con los estudios CRYO-ROP y ET-ROP, el BEAT-ROP observó la recurrencia de la neovascularización en lugar de la estructura anatómica como resultado primario. Además, el estudio BEAT-ROP ha demostrado la ventaja del bevacizumab intravítreo sobre la ablación con láser para las recurrencias de la enfermedad ROP en zonas I y II, pues para los dos grupos fue del 26% para bevacizumab versus el 6% para el láser (< 0.003)²². En el grupo de enfermedad ROP en zona I, la diferencia fue del 42% para bevacizumab versus el 6% para el láser; sin embargo, el estudio demostró que en los resultados sólo para la enfermedad ROP en zona II no hubo una diferencia estadísticamente significativa²². El efecto sistémico del uso del bevacizumab intravítreo no pudo determinarse debido al pequeño número de la muestra, razón por la cual se recomienda precaución con el uso de este medicamento en bebés prematuros.

En la enfermedad ROP en zona I los ojos tratados con fotocoagulación con láser en la retina avascular demostraron una mayor tasa de pérdida de campo visual periférico, debido a la destrucción de la retina periférica, mientras que en los ojos tratados con bevacizumab intravítreo los vasos retinianos continuaron su desarrollo y, por ende, la formación de la retina periférica²².

El uso de ranibizumab intravítreo para las formas severas de ROP se ha descrito en numerosos reportes²⁹⁻³⁶ con similares buenos resultados relacionados con el control postratamiento y el tiempo de recurrencias de la enfermedad plus, pero con diferentes tasas de recurrencias que van del 0 al 83%, por lo que puede ser una alternativa de tratamiento en casos especiales, aunque con un necesario largo periodo de seguimiento hasta que se alcance la vascularización completa de la retina periférica. El uso de la angiografía fluoresceínica es de gran utilidad en los casos en que persistan zonas de retina avascular para evaluar el desarrollo de los vasos retinianos³¹, al evitar el diagnóstico tardío de desprendimiento de retina por reactivación de la enfermedad^{37,38} (Fig. 2).

El RAINBOW, un estudio en fase III, aleatorizado, controlado y multicéntrico, evaluó la eficacia y la seguridad del ranibizumab intravítreo, en comparación con el tratamiento con láser en la ROP, en bebés prematuros con peso al nacer inferior a 1,500 g y enfermedad plus en zona I y estadio 1, 2 o 3 zona II, estadio 3 o prematuros con AP-ROP. Los autores concluyeron que en el 80% de los bebés prematuros tratados con dosis de ranibizumab intravítreo de 0.2 mg hubo desaparición de enfermedad activa a las 24 semanas versus el 75% de los tratados con dosis de 0.1 mg y el 66% de los tratados con terapia convencional con láser. Además, sólo un 14.9% de los pacientes tratados con ranibizumab a dosis de 0.2 mg requirieron una segunda modalidad de tratamiento versus el 16.9% de los tratados con dosis de 0.1 mg y el 24.3% de los prematuros tratados con terapia con láser³⁹.

Aunque la terapia con láser continúa siendo la terapia de primera elección en el tratamiento de la ROP, los nuevos estudios realizados con la terapia anti-VEGF han demostrado numerosas ventajas en el

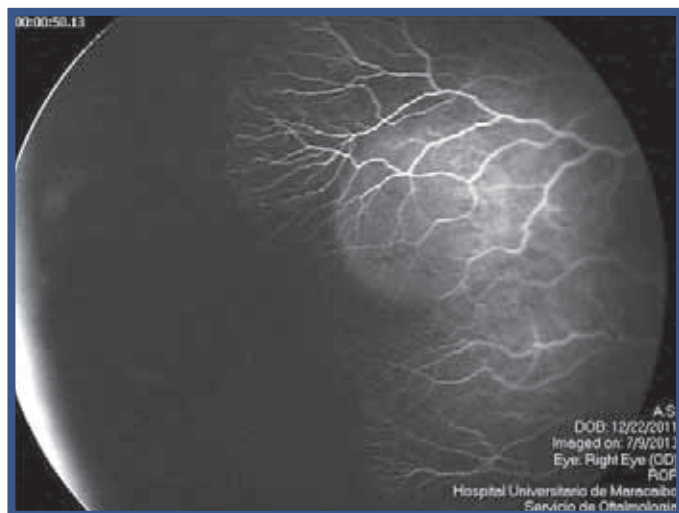


Figura 2. Angiografía por fluoresceínica de prematuro, 18 meses después del tratamiento con ranibizumab intravítreo, en la que se observa persistencia de retina avascular en zona II.

tratamiento de la ROP, entre la cuales tenemos que es una terapia no destructiva y permite el desarrollo completo de los vasos retinianos y, por ende, de la retina periférica; permite disminuir rápidamente los niveles de VEGF intravítreo en la enfermedad plus, deteniendo el progreso de la enfermedad, y en los prematuros críticamente enfermos es más factible el tratamiento anti-VEGF que la fotocoagulación con láser. Aunque la terapia anti-VEGF es un tratamiento que cada día se usa más en la ROP, no deja de poseer posibles complicaciones, entre las que encontramos: posibilidad de endoftalmitis, riesgo de lesionar el cristalino, posibilidad de desprendimiento de retina, daño del nervio óptico por aumento de la presión intraocular, formación de tejido fibrovascular con desprendimiento traccional de retina y, los más importantes, los probables efectos sistémicos aún desconocidos, razón por la cual la terapia anti-VEGF es una terapia prometedora que debe ser utilizada con mucha cautela y en ciertos casos de enfermedad ROP en donde los resultados sean más favorables al uso de terapia con láser⁵.

La terapia anti-VEGF debe realizarse en un ambiente estéril con monitoreo de los signos vitales, uso de yodopovidona tópica al 5% para asepsias cutánea y conjuntival, aplicación de anestésico tópico y colocación de blefarostato bajo microscopio quirúrgico antes de la inyección, la cual deber realizarse con inyectora de 1 ml con aguja de 30 G x media pulgada, con unas dosis recomendadas de 0.625 mg para el bevacizumab y de 0.25 mg para el ranibizumab, a una distancia de 1.5 mm del limbo. Después de la administración del medicamento hay que chequear la perfusión del nervio óptico bajo oftalmoscopia indirecta, debido a la hipertonia transitoria, además de observar los cambios en la córnea, cámara anterior y cristalino. Se recomienda el uso de antibiótico tópico de amplio espectro después del procedimiento. Además, debe cambiarse todo el material estéril para el tratamiento simultáneo del segundo ojo^{35,36}.

La fotocoagulación con láser de la retina avascular para el tratamiento de la ROP es la modalidad de terapia más usada, y por ende la más aceptada, lo cual no significa que sea la mejor, ya que destruye una parte de la retina para salvar otra y es una modalidad de tratamiento irreversible⁴⁰.

En el año 2013, en el Hospital Central Militar de Ciudad de México, el grupo de G. Ochoa Maynés inició un protocolo de investigación con el uso de aflibercept para tratar pacientes con ROP tipos I y II. Los autores quisieron explorar la utilidad de este medicamento, que se había aprobado para el tratamiento de la degeneración macular húmeda, ya que, al ser una glucoproteína dimérica formada por aminoácidos humanos con un peso total de 115 kDa, tener una afinidad de unión al VEGF aproximadamente 100 veces mayor que la del ranibizumab y unirse a todas las isoformas de VEGF- α , VEGF- β y factor de crecimiento placentario factor de crecimiento placentario (PIGF), podría ser una buena alternativa para los pacientes con ROP⁴¹⁻⁴³.

Inyectamos 0.025 cc (2 mg) de aflibercept a una distancia del limbo esclerocorneal en el lado temporal entre 1 y 2 mm, dependiendo del peso y la edad gestacional en el momento de la aplicación.

Al día siguiente de la aplicación hicimos una revisión para detectar alguna posible complicación secundaria al procedimiento, no del fondo de ojo.

Nuestra experiencia ha sido de 50 ojos tratados con aflibercept, y ninguno de ellos requirió reinyección, por lo que afirmamos que es un tratamiento altamente efectivo en la disminución de la actividad vasoproliferativa anómala, causante de la enfermedad agresiva posterior y de la enfermedad plus, así como del crecimiento de neovasos sobre la cresta, característicos de la etapa III, y rápido (en 24 h), pero ciertamente hemos tendido la necesidad de aplicar fotocoagulación con láser indirecto complementaria a aproximadamente el 25% de los pacientes.

A partir de entonces, Abdelrahman, et al.⁴⁴, en 2015, aplicaron aflibercept a un grupo de 26 pacientes con ROP tipo I. Observaron la regresión de la enfermedad en el 96.2% en 2-6 semanas y la neovascularización completa 6-8 semanas después de la aplicación. La recurrencia fue del 7.7% de los casos a los que se trató con láser.

En 2017, el grupo de Surgen⁴⁵ estudió el efecto que tiene el aflibercept en el flujo de la arteria central de la retina. Se realizó análisis con ecografía Doppler a 29 ojos inyectados con aflibercept para el tratamiento de la ROP tipo I. Se demostró que la aplicación de aflibercept es un tratamiento efectivo para este tipo de enfermedad, pero se observó un incremento en la resistencia vascular y disminución del flujo sanguíneo retiniano.

En 2018, Vural, et al.⁴⁶ aplicaron aflibercept en 36 ojos y realizaron el seguimiento convencional, además de realizar fluorangiografía y tomografía de coherencia óptica (OCT). Se encontró regresión de la enfermedad en una semana y se aplicó nuevamente aflibercept como rescate. Se encontró progresión en la vasculatura normal en el 83.3% a las 20 semanas después de la aplicación. Por OCT se apreció depresión foveal normal, pero la zona elipsoide estaba poco desarrollada. En la fluorangiografía se apreciaron divisiones vasculares anormales que corresponden a cortocircuitos propios de la reactivación de la vascularización normal.

Recientemente, el grupo de Sukgen, et al.⁴⁷ ha comparado a pacientes con ROP tipo I tratados con ranibizumab versus aflibercept. Se estudiaron 54 ojos y se apreció un 48.1% de recurrencia con ranibizumab y un 13.9% con aflibercept. Los autores observaron vascularización completa en el grupo de ranibizumab a las 59.68 ± 9.91 semanas de gestación y en el grupo de aflibercept a las 68.36 ± 7.02 semanas de gestación. La resolución de la enfermedad fue similar en ambos grupos.

A pesar de ser una modalidad de tratamiento prometedora, el uso de los principales antiangiogénicos (bevacizumab, ranibizumab y posiblemente aflibercept) para el tratamiento de la ROP ha generado ciertos interrogantes, tales como qué dosis utilizar, en qué momento debe usarse, si debe ser una dosis única o seriada, y/o una terapia sola o combinada. En vista de que aún no existe un protocolo uniforme para la utilización de dicha terapia, la toma de la decisión queda a expensas de la experiencia del especialista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350(9070):12-4.
2. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, et al. Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999;3(2):26-32.
3. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.
4. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada Jr ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1687-95.
5. Kychenthal BA, Dorta SP, editores. *Retinopathy of Prematurity*. ISBN: 978-3-319-52190-9 (eBook) DOI: 10.1007/978-3-319-52190-9.
6. Sanghi G, Dogra MR, Das P, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in Asian Indian babies: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Retina*. 2009;29(9):1335-9.
7. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):46-59.
8. Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30(4 Suppl):S37-40.
9. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2004;4(6):373-6.
10. O'Keefe M, Lanigan B, Long VW. Outcome of zone 1 retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(6):614-6.
11. Andreoli CM, Miller JW. Antivascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:502-8.
12. Tah V, Orlans HO, Hyer J, et al. Anti-VEGF therapy and the retina: an update. *J Ophthalmol*. 2015.
13. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-40.

14. Hellstrom A, Perruzzi C, Engstrom E, et al. Low IGF-I suppresses VEGF – survival signaling in retina endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5804-8.
15. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S140-4.
16. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Scand*. 2002;91(437):26-8.
17. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114(12):2179-82.
18. Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):391-7.
19. Hoerster R, Muether PH, Dahlke C, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(1):e74-5.
20. Hard AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1523-7.
21. Thébaud B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology*. 2007;91(4):291-7.
22. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP cooperative group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15.
23. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008-15.
24. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129383.
25. Klufas MA, Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(2):77-84.
26. Sanghi G, Dogra MR, Das P, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in Asian Indian babies: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Retina*. 2009;29(9):1335-9.
27. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008-15.
28. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129383.
29. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):816-9.
30. Lin CH, Chen S, Tseng CH, Chang Y, Hwang J. Effects of ranibizumab on very low birth weight infants with stage 3 retinopathy of prematurity. A preliminary report. *Taiwan J Ophthalmol*. 2012;2:136-9.
31. Day S, Rainey A, Harper C. Incomplete retinal vascularization after Ranibizumab treatment of retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(1):75-8.
32. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina*. 2015;35(4):675-80.
33. Chan J, Lam C, Kwok M, et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep*. 2016;6:27082.
34. Erol MK, Turgut D, Sari E, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78:340-3.
35. Arámbulo O, Dib G, Iturralde J, et al. Intravitreal ranibizumab as a primary or a combined treatment for severe retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2027-32.
36. Arámbulo O, Dib G, Iturralde J, Brito M, Fortes Filho JB. Analysis of the Recurrence of plus disease after intravitreal ranibizumab as a primary monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Retina*. 2018;2(8):858-63.
37. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14(5):457-9.
38. Lee BJ, Kim JH, Heo H, Yu YS. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2012;26(7):903-9.
39. RAINBOW Study: Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity (RAINBOW). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT02375971. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02375971>
40. Käll A. Is Avastin the right choice of treatment for retinopathy of prematurity? *Acta Paediatr*. 2012;101(8):796-8.
41. Sarwar S, Bakkab B, Sadiq MA, et al. Fusion Proteins: Aflibercept (VEGF Trap-Eye). En: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV, editores. *Retinal Pharmacotherapeutics*. Basel: Karger; 2016. p. 282-94.
42. Costa de Andrade G, Amorim Novais E, Eid Farah M, Büchele Rodrigues E. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:3.
43. Fogli S, Del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010-20.
44. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res*. 2015;53(1):15-20.
45. Sukgen EA, Söker G, Koçluk Y, Gülek B. Effect of Intravitreal Aflibercept on Central Retinal Arterial Blood Flow in Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(6):751-5.
46. Vural A, Perente I, Onur IU, et al. Efficacy of intravitreal aflibercept monotherapy in retinopathy of prematurity evaluated by periodic fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2018. [Epub ahead of print]
47. Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(1):49-55.

Tratamiento combinado con láser y ranibizumab en pacientes con retinopatía del prematuro

LUIS PORFIRIO OROZCO GÓMEZ Y LEONOR HERNÁNDEZ SALAZAR

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que existe un riesgo de progresión de la retinopatía del recién nacido prematuro a pesar de realizar un diagnóstico oportuno y practicar un tratamiento adecuado con láser –del 15.6% para el estadio umbral y del 9.1% para la enfermedad preumbral–, y si a ello se unen los factores más importantes para esta progresión –esto es, menor edad gestacional, menor peso al nacer, sepsis y ventilación mecánica–, solamente el 50% de los casos tratados con láser serían exitosos y el 30% de los tratados con criocoagulación¹⁻⁴. Con estos antecedentes, en enero de 2007 iniciamos un estudio prospectivo, cumpliendo con toda la normatividad vigente de los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de México, sobre la utilización de láser de diodo y ranibizumab intravítreo en pacientes con retinopatía del prematuro (ROP) estadios preumbral y umbral, ya que ese mismo año dicha molécula fue aprobada por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para su uso oftalmológico y por ser un aptámero de un anticuerpo monoclonal de 40 kDa con una vida media de 2.88 días (dosis 0.5 mg)^{5,6}.

La técnica ha sufrido cambios desde el inicio del protocolo. En un principio, realizábamos primero el láser de diodo y al terminar el procedimiento aplicábamos el ranibizumab intravítreo a una dosis de 0.3 mg (0.03 ml). Sin embargo, al ir evaluando la respuesta del uso del antiangiogénico en la ROP, hemos observado un gran beneficio si primero se aplica el antiangiogénico, ya que la enfermedad logra controlarse de manera muy rápida (incluso en las primeras 24 h) y esto nos permite aplicar menor cantidad de disparos en la retina avascular.

TÉCNICA DE APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO

Previo dilatación pupilar, anestésico tópico (tetracaína), asepsia y antisepsia de ambas regiones oculares y colocación de blefaróstatos pediátricos, se aplica una inyección intravítrea de 0.03 ml (0.3 mg) de ranibizumab con jeringa de insulina y aguja de calibre 31 Ga, a 1.5-2 mm del limbo esclerocorneal de cada ojo (Fig. 1).

Posteriormente se aplica, mediante oftalmoscopia indirecta y lupa esférica de 28 dioptrías, el láser diodo de 810 nm con intensidad suficiente para lograr un efecto térmico visible en las zonas de retina avascular (Figs. 2 y 3). En nuestra institución, recomendamos aplicar el láser en quirófano bajo sedación del paciente administrada por un anestesiólogo (2 mg/kg de citrato de fentanilo intravenoso como analgésico y 100 mg/kg de midazolam intravenoso o 1 mg/kg de propofol intravenoso).

RESULTADOS

Presentamos una primera cohorte de nuestros resultados en 2011⁷, con lo que esta publicación se convirtió en la primera en español en la que se presentaban resultados prometedores para casos graves



Figura 1. Ranibizumab intravítreo.

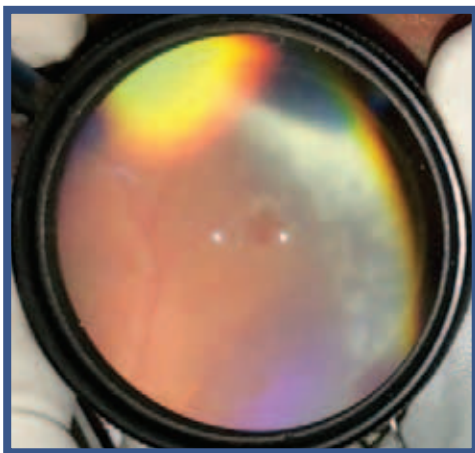


Figura 2. Láser transpupilar.

de esta enfermedad. A partir de entonces hemos ido presentando año con año nuestros resultados en distintos foros y se han realizado numerosas publicaciones de antiangiogénicos y ROP (en PubMed existen 2,647 artículos relacionados de antiangiogénico y ROP, y en ScienceDirect, 5,101), con lo que se han sumado nuevos conocimientos que evidencian la eficacia de este tipo de terapias.

Son ya 12 años de experiencia con la terapia combinada, y a continuación mostramos nuestros resultados. En total, 121 pacientes, con un promedio de edad gestacional de 29.2 semanas (24-35 semanas), un promedio de peso al nacer de 1,144 g (490-2,700 g) y un promedio de edad corregida en el momento del diagnóstico de ROP de 36.38 semanas (27-41 semanas).

De 242 ojos, 226 recibieron tratamiento combinado; 138 ojos presentaban estadio umbral, 85 estadio preumbral y 3 enfermedad agresiva posterior.

Prácticamente el 99% de los ojos requirieron sólo una dosis de ranibizumab; sólo 3 ojos (1.3%) requirieron una segunda dosis a la quinta semana postratamiento combinado secundario a su estado sistémico (uso de oxígeno por complicaciones pulmonares y sepsis). Aplicamos un patrón confluyente de láser de diodo en una sola sesión dentro de las siguientes tres semanas a la aplicación del antiangiogénico, con un promedio por ojo de 952 disparos de láser (321-2,155 disparos) con una energía promedio de 230 mW (120-320 mW).

La decisión de aplicar láser se debió a las siguientes condiciones: persistencia de enfermedad plus, persistencia de estadio III, pacientes nacidos en otra unidad que acudieron a nuestro hospital para tratamiento y que no tuvieran la posibilidad de revisiones frecuentes que garantizaran de esta manera el éxito del tratamiento.

Observamos regresión de la enfermedad plus desde las 24 h posteriores a la aplicación del ranibizumab (75% de los ojos), con una regresión de la retinopatía en el 100% de los casos. Apreciamos inicio de la vascularización en la zona III a partir del séptimo día postratamiento con láser, la cual se completó hacia el tercer mes postratamiento (observación clínica), y no tuvimos ningún desprendimiento de retina (Fig. 4).



Figura 3. Láser transpupilar.

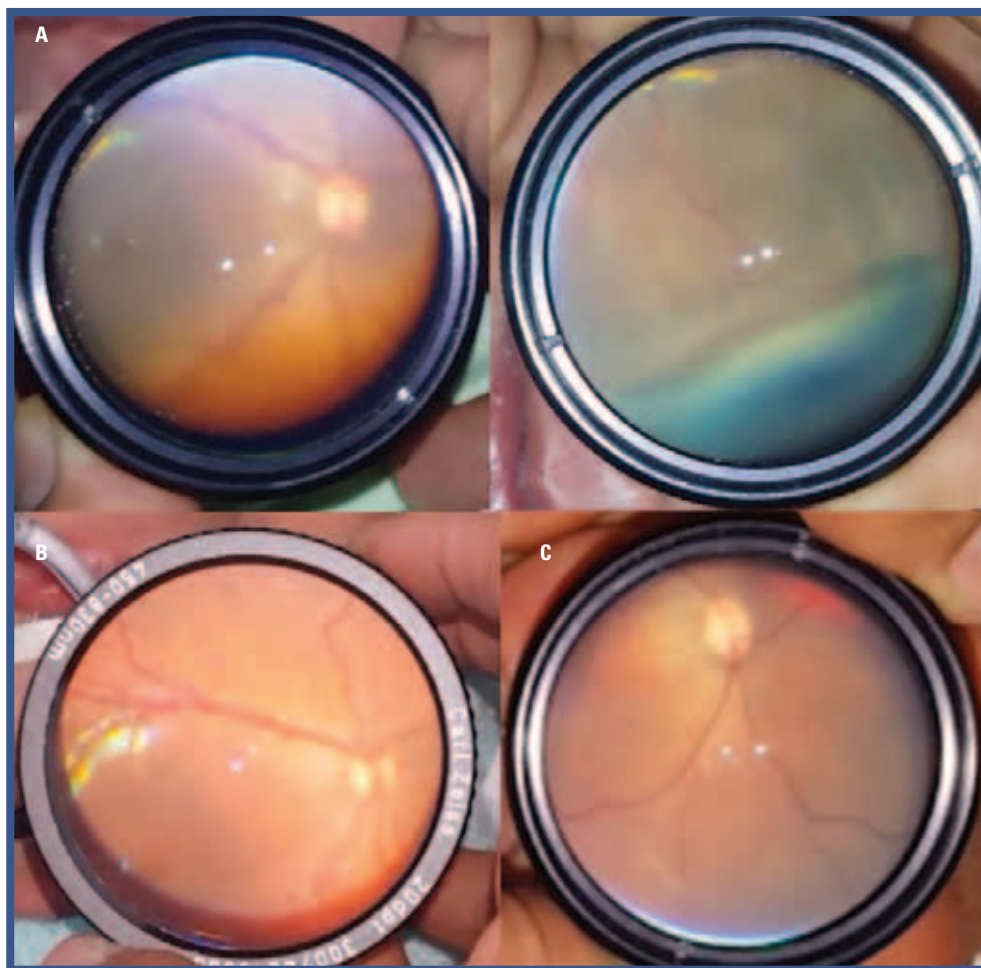


Figura 4. A: Pretratamiento. **B:** Un día después de anti-VEGF. **C:** Una semana después del tratamiento combinado.

Decidimos evaluar algunos parámetros hemodinámicos pretratamiento una semana y un mes postratamiento del antiangiogénico, entre ellos la presión arterial media y la frecuencia cardíaca, pero no encontramos cambios estadísticamente significativos en ninguno de los parámetros.

En cuanto a las secuelas observadas en nuestros pacientes, encontramos persistencia de tortuosidad vascular (17.6%), membranas vítreas (11.7%) y endotropía en 3 niños (2.47%).

Con todos nuestros hallazgos, concluimos que el tratamiento combinado es una opción segura y efectiva en el tratamiento de la ROP, y con la que se observa una rápida regresión de la enfermedad y un rápido desarrollo de la retina periférica con una tasa de recurrencia muy baja. No observamos secuelas sistémicas que puedan atribuirse al uso de ranibizumab, pero aún no tenemos clara la dosis a utilizar.

Dentro de los nuevos conceptos quisiéramos destacar los siguientes:

En todo el mundo el ranibizumab intravítreo se ha utilizado en casos seleccionados que requerían tratamiento, como ROP posterior agresiva o midriasis deficiente, combinado con terapia con láser. En pacientes tratados inicialmente con monoterapia con ranibizumab intravítreo que tuvieron una enfermedad persistente que requirió terapia con láser, algunos con regresión inicial sufrieron recurrencia de la enfermedad, con una media de 7.6 semanas después de la inyección^{8,9}. Ojos primariamente tratados con láser seguidos de ranibizumab intravítreo tuvieron regresión de la enfermedad sin recurrencia. Pero estos autores demostraron

una tasa significativa de enfermedad persistente y recurrencia en los ojos con ROP tratados inicialmente con monoterapia con ranibizumab intravítreo mayor a la informada para bevacizumab intravítreo en el estudio BEAT-ROP¹⁰. El ranibizumab intravítreo demostró ser útil como tratamiento inicial en casos seleccionados de ROP cuando la terapia con láser como primera línea fue subóptima. Sin embargo, la vigilancia tuvo que ser estrecha y la terapia con láser complementaria fue necesaria posteriormente en la mayoría de los casos.

Existe poca información sobre el nivel intraocular preoperatorio de *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) asociado con la gravedad de la ROP tipo I y la respuesta de tratamiento a la terapia anti-VEGF. Aparte del aumento de la expresión de VEGF, las citocinas inflamatorias y sus interacciones con VEGF contribuyen a la patogénesis de la ROP¹¹⁻¹³. No sólo se observaron niveles más altos de VEGF y citocinas inflamatorias en el vítreo de los pacientes con ROP estadio IV, en comparación con los controles de pacientes con cataratas congénitas¹¹, sino que los niveles más altos en la sangre perinatal de citocinas inflamatorias se asociaron con el desarrollo de ROP en recién nacidos prematuros¹². Sin embargo, el tratamiento con bevacizumab en lactantes con ROP produjo un cambio significativo en la inflamación y el nivel de VEGF¹⁴. En función de estos resultados, existe la hipótesis de que el perfil intraocular preoperatorio de las citocinas angiogénicas e inflamatorias se puede asociar con la gravedad de la ROP tipo I. La respuesta del tratamiento a anti-VEGF se ha utilizado para cuantificar citocinas en volúmenes muy pequeños de humor acuoso en pacientes con ROP^{11,15}, y se ha encontrado que los niveles de humor acuoso preoperatorio de 16 de las 27 citocinas eran significativamente diferentes en los grupos de ROP umbral tipo I, ROP umbral anterior tipo I y control. Algunas de las citocinas elevadas, tales como interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , IP-10, TNF- α , proteínas antiinflamatorias de macrófagos 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β) y eotaxin, son funcionalmente múltiples con la respuesta inflamatoria, regulación de la angiogénesis y la fibrosis, lo que ocasiona efectos perjudiciales en la retina^{11,15,17,18}. Los diferentes perfiles de expresión de citocinas observados entre los grupos confirman que las citocinas angiogénicas e inflamatorias están involucradas tanto en la patogénesis como en la gravedad de la ROP. El valor medio de la concentración acuosa de ojos tratados con anti-VEGF con ROP umbral fue tres veces mayor que en ojos con ROP tipo I, aunque la tendencia observada no estaba completamente de acuerdo con estudios previos en lactantes con ROP y modelos animales^{11,19,20}. Las citocinas GM-CS y Fandb-FGF pueden proteger las neuronas de la retina, la proliferación y la supervivencia, y la actividad de la infiltración de células inflamatorias de la retina¹⁹⁻²¹. La disminución de los niveles de estas dos citocinas en los ojos con ROP tipo I puede estar relacionada con la retina inmadura en los bebés prematuros. Los niveles acuosos preoperatorios más altos de citocinas angiogénicas e inflamatorias se han asociado con una enfermedad ROP más grave, así como con la necesidad de un nuevo tratamiento de ROP después de una inyección intravítrea primaria, al cual probablemente deberá añadirse una terapia antiinflamatoria, aunque se necesitan más estudios controlados y aleatorios para comparar la eficacia clínica y la seguridad con otras pruebas.

En cuanto a los ojos en los que se ha iniciado un desprendimiento parcial de retina, aún no se han identificado criterios estandarizados ni para el seguimiento ni para la elección del tratamiento a aplicar. Existen fuentes bastante limitadas sobre el enfoque del tratamiento que se aplicará, particularmente en la ROP etapa IVa, en la que la mácula no está involucrada. El enfoque actual es aplicar tratamiento quirúrgico, principalmente indentación escleral o vitrectomía con lensectomía. Ya se sabe que la tasa de éxito anatómico de la vitrectomía para la ROP etapa IV está entre el 73.2 y 92.0%, con la presencia de posibles efectos adversos de endoftalmitis, rotura iatrogénica de la retina, cataratas y presión intraocular elevada de inicio tardío²²⁻²⁴. Además, la tasa de éxito de la indentación escleral es del 75%, con posibles complicaciones de la enfermedad, ametropía y anisometropía, y la necesidad de un procedimiento secundario para eliminar el elemento indentador^{25,26}.

Por otro lado, en el estudio ETROP la vitrectomía para la etapa IVa no fue tan exitosa como se informó en otras series de casos²⁷. Recientemente, los agentes anti-VEGF han sido cuestionados en el tratamiento de la ROP, y el ranibizumab ha sido elegido para mostrar los efectos adversos sistémicos^{28,29}. Los agentes anti-VEGF se utilizan habitualmente en el preumbral o umbral de la ROP; sin embargo, hay algunos estudios recientes que muestran que los agentes anti-VEGF han sido beneficiosos en la ROP estadio IV, tanto en monoterapia³⁰ como en terapias combinadas con cirugía³¹. Ya sabemos que la vida media de ranibizumab es de 7.19 días en un ojo humano no vitrectomizado³² y de 9.82 días después de bevacizumab³³. Además, se descubrió que los niveles séricos de VEGF se suprimieron por dos meses después de una aplicación en pacientes con ROP tipo I³⁴. Se ha podido ver más recurrencia después de la inyección intravítrea de antiangiogénico (IVR), lo que

podría explicarse por la vida media ocular más corta de ranibizumab. Otros autores realizaron inyecciones intravítreas de bevacizumab (IVB) en pacientes con estadio IV, y encontraron regresión de la enfermedad en todos los pacientes sin necesidad de cirugía, ya que se completó la vascularización³⁰. Otros informaron que había una readaptación retiniana sin vitrectomía en la ROP estadio IV después de la IVB^{31,32}. En cuanto a los pacientes tratados sólo con láser, algunos regresaron con la monoterapia monoterapia antioangiogénica. El ancho del área de desprendimiento parcial es muy importante y determinante. La presencia de dos o más cuadrantes de retina desprendida y seis o más husos horarios de elevación de la cresta fueron las características que predijeron la progresión de la enfermedad³³. Sin embargo, en el caso de estadios IVa, con una participación mayor a 6 h reloj, la regresión no quirúrgica es difícil a pesar del tratamiento combinado. Tenemos reportes de que el láser aplicado antes de realizar la indentación escleral fue insuficiente y que algunos ojos tuvieron una progresión a estadios IVa. Esto se explica por las dificultades técnicas de aplicación del láser debido a una dilatación pupilar deficiente, turbidez vítrea y hemorragia, lo que provoca que a veces el láser aplicado no sea suficiente, que las áreas de omisión permanezcan y que la enfermedad muestre progresión. Sin embargo, la buena dilatación puede mejorar con la IVR aplicada antes de la fotocoagulación con láser (LPC) en la ROP estadio IVa. También se ha reportado desprendimiento de retina traccional agudo después de la aplicación de IVB³⁴. Se cree que la rápida progresión de la neovascularización con fibrosis y la contracción posterior de la hialoides, como respuesta a la disminución de los niveles de VEGF, son la causa del desarrollo o la progresión del desprendimiento traccional³⁵. Después de IVR y/o LPC en ROP estadio IVa aún no está claro cuánto tiempo se debe seguir a los pacientes antes de referirlos a cirugía, pero para algunos ojos la intervención quirúrgica temprana puede ser urgente con el fin de preservar la visión.

La aplicación de IVR como primer tratamiento permitirá un tratamiento con láser eficaz. En cuanto a los ojos con estadio IVa con involucramiento de hasta seis husos horarios, el tratamiento con IVR y/o LPC puede ser beneficioso; sin embargo, en la etapa IVa con una participación de más de 6 horas reloj, la regresión no quirúrgica es difícil a pesar del tratamiento combinado.

La enfermedad sistémica de cada prematuro determinará su nivel de neurodesarrollo, por lo que resulta muy difícil separarlo del potencial efecto sistémico que la inyección intravítrea de ranibizumab pudiera ocasionar.

FUTURO DE LOS NIÑOS TRATADOS

Los índices de sobrevida cada vez mayores para menor edad gestacional y bajo peso son producto del esmerado cuidado neonatal que se tiene en el hospital.

Si bien las actuales tasas de supervivencia global de los neonatos con extremo bajo peso al nacer son mucho mejores que hace 20 o 30 años, las tasas de parálisis cerebral o de otra morbilidad neurológicamente discapacitante no han cambiado. Esta verdad epidemiológica no empaña el hecho de que los servicios de terapias intensivas neonatales han aumentado la supervivencia de los niños microprematuros, pero el desarrollo neurológico y sistémico ulterior continúan siendo un reto. Consideramos que debería establecerse más claramente el pronóstico a mediano y largo plazo en estos neonatos cuando se está decidiendo su salvamento a través de medidas heroicas aun cuando se perciben claramente graves discapacidades, como se demostró en el estudio con mayor discapacidad neuropsicomotriz³⁶.

La investigación continúa y día a día se proponen nuevos medicamentos que alteren el desarrollo de la enfermedad como el factor de crecimiento endotelial vascular, que teóricamente previene la degeneración de los vasos retinianos inducida por el oxígeno^{5,37,38}. El uso de tratamientos combinados para el tratamiento de la ROP representa finalmente ofrecer una mejor calidad de vida al preservar la visión.

El oftalmólogo y el neonatólogo deben interactuar para examinar a todos los niños prematuros con un peso al nacer inferior a 1,750 g o 34 semanas de gestación (de acuerdo al lineamiento técnico en México), pues la enfermedad no puede diagnosticarse a simple vista³⁹⁻⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tasman W, Brown GC. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Ophthalmol.* 1986;93:580-5.
2. Allegaert K, Van de Velde M, Casteels I, et al. Cryotherapy for threshold retinopathy: perioperative management in a single center. *Am J Perinatol.* 2003;20(5):219-26.

3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Arch Ophthalmol. 2001;19(8):1110-8.
4. Ben-Sira I, Nissenkom I. Long term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. Ophthalmol. 1986;3:1423-8.
5. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 2012;153:327-33.
6. Mintz-Hittner HA, Ronald R, Kuffel JR. Bevacizumab (Avastin for Treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in Zona I or posterior Zone II. Am J Ophthalmol. 2012;153:327-33.
7. Orozco-Gómez LP, Hernández- Salazar L, Moguel Ancheita S, Ramírez-Moreno MA, Morales-Cruz MV. Láser-ranibizumab para tratar retinopatía del prematuro en estadio umbral-preumbral. Tres años de experiencia. Cir Cir. 2011;79:207-14.
8. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. Surv Ophthalmol. 2017;62:257-76.
9. Tong Q, Hong Yin, et al. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab, BMC Ophthalmology. 2018;18:150.
10. Kong L, Demny AB, Sajjad A, Bhatt AR, Devaraj S. Assessment of plasma cytokine profile changes in bevacizumab-treated retinopathy of prematurity infants. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(4):1649-54.
11. Blencowe H, Lawn JE, Vázquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. Pediatr Res. 2013;74(Suppl 1):35-49.
12. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. Am J Ophthalmol. 2006;142(1):46-59.
13. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2012;367(26):2515-26.
14. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(12):1684-94.
15. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364(7):603-15.
16. Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab injection as primary treatment in patients with retinopathy of prematurity: anatomic outcomes and influencing factors. Ophthalmology. 2017;124(8):1156-64.
17. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch Ophthalmol. 2012;130(8):1000-6.
18. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. Retina. 2015;35(4):675-80.
19. Ozaki H, Okamoto N, Ortega S, et al. Basic fibroblast growth factor is neither necessary nor sufficient for the development of retinal neovascularization. Am J Pathol. 1998;153(3):757-65.
20. Fang L, Barber AJ, Shenberger JS. Regulation of fibroblast growth factor 2 expression in oxygen-induced retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;56(1):207-15.
21. Legacy J, Hanea S, Theoret J, Smith PD. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor promotes regeneration of retinal ganglion cells in vitro through a mammalian target of rapamycin-dependent mechanism. J Neurosci Res. 2013;91(6):771-9.
22. El Rayes EN, Vinekar A, Capone A. Three-year anatomic and visual outcomes after vitrectomy for stage 4B retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28:568-72.
23. Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28:565-8.
24. Iwahashi-Shima C, Miki A, Hamasaki T, et al. Intraocular pressure elevation is a delayed-onset complication after successful vitrectomy for stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. Retina. 2012;32:1636-42.
25. Hinz BJ, de Juan E Jr, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1998;105:1827-30.
26. Chow DR, Ferrone PJ, Trese MT. Refractive changes associated with scleral buckling and division in retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1998;116:1446-8.
27. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A Jr, Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. Arch Ophthalmol. 2011;129(9):1175-9.
28. Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, Wen JCL. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(1):31-6.
29. Menke M, Framme C, Nelle M, et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. BMC Ophthalmology. 2015;15:20.
30. Cheng HC, Lee SM, Hsieh YT, Lin PK. Efficacy of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for stage 4 retinopathy of prematurity. Retina. 2015;35(4):660-6.
31. Futamura Y, Asami T, Nonobe N, et al. Buckling surgery and supplemental intravitreal bevacizumab or photocoagulation on stage 4 retinopathy of prematurity eyes. Jpn J Ophthalmol. 2015;59(6):378-88.
32. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol. 2012;154:682-6.
33. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. Am J Ophthalmol. 2008;146:508-12.
34. Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. JAMA Ophthalmol. 2015;133:391-7.
35. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2008;92:213-6.
36. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. J Clin Invest. 2003;112(1):50-7.
37. Pérez-Pérez JF. Retinopatía del Prematuro. Rev Mex Oftalmol. 1999;73(1):33-40.
38. Meadow W, Santos J. Reflexiones éticas sobre los cuidados intensivos neonatales. Pediatrics. 2009;67(2):77-9.
39. Gilbert C, Fielder A, Gordello L, 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. 2005;115:518-25.
40. Jasso-Gutiérrez L. ¿Habrá en el futuro un mayor número acumulado de individuos con secuelas neurológicas por haber nacido prematuros? Bol Med Hosp Infant Mex. 2008;65:327-30.
41. Carlton J, Karnon J, Czoski-Murray C, Smith KJ, Marr J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening programmes for amblyopia and strabismus in children up to the age of 4-5 years: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008;12(25):iii, xi-194.

Tratamiento quirúrgico en estadio IV

VIOLETA ROBREDO TORRES

GENERALIDADES

La retinopatía del prematuro (ROP) es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que perpetúa la ceguera desde la infancia hasta la edad adulta. En realidad, la medicina debería estar enfocada en la prevención y el tratamiento oportunos, con el fin de evitar llegar a estadios avanzados que requieran cirugía vitreoretiniana.

Lamentablemente aún nos encontramos en el momento de la historia de esta enfermedad en el que aun teniendo las infraestructuras para lograr la sobrevida de pacientes cada vez más prematuros, no existe la cultura médica de la prevención y la detección de la ROP, éstas no son oportunas. Y esto no sólo aumenta la cantidad de pacientes en estadios avanzados de ROP, sino que también nos hace enfrentarnos a una ROP con nuevas y más agresivas formas de manifestarse. El principal problema es realizar un diagnóstico a tiempo, y una vez se ha llevado a cabo, el tratamiento en manos de un médico capacitado para aplicar fotocoagulación con láser. Desde hace algunos años, en un intento de abarcar una mayor población, se ha promovido el uso de los antiangiogénicos, como se ha mencionado en capítulos anteriores. Esto ha generado un tratamiento generalizado de todos los pacientes con ROP muchas veces sin haber confirmado el diagnóstico de etapas susceptibles al tratamiento, lo que ha llevado a sobretratar casos que podrían haber tenido una evolución natural hacia la resolución espontánea. No todos los pacientes responden a los tratamientos ya mencionados, y al final se suman a los casos no diagnosticados oportunamente.

Otro obstáculo ante la buena evolución de los pacientes con estadios susceptibles al tratamiento con láser es que es un tratamiento complejo que requiere habilidad y capacitación para lograr resultados favorables que se acerquen al 100%.

El reto consiste en recordar que la enfermedad afecta a cada individuo y a cada familia de una forma y magnitud distintas. Cada caso que recibimos en nuestro consultorio es un caso único, es un niño que necesita saber si tendrá la oportunidad de ver o de usar al máximo su potencial visual aun sin ser el normal. El mayor deseo de la familia es lograr que su hijo vea.

El papel del cirujano de retina comienza desde antes de definir si el paciente es o no candidato al procedimiento quirúrgico; empieza con la obligación de hacer que los padres comprendan de manera sencilla lo que le ha sucedido a su hijo y que entiendan que el daño es irreversible, y bajo ese entendimiento se puede partir para intentar conservar todo lo que se pueda la función y lograr la integración a su mundo familiar, escolar y laboral en un futuro.

Los estudios de ROP con los que contamos en la actualidad, y que se usan como base para el seguimiento y el manejo de la enfermedad, no incluyen el tratamiento y el abordaje de los pacientes con desprendimiento de retina, y estos pacientes pueden tener varios escenarios de manejo: la observación o el manejo quirúrgico, ya sea con vitrectomía, con colocación de cerclaje o ambos.

Se ha demostrado que cuando la ROP ha avanzado hasta un «estadio quirúrgico» (IVa, IVb y V), se obtendrá un mayor éxito anatómico funcional cuanto más tempranamente se actúe, teniendo mejores

resultados con cualquiera de las técnicas quirúrgicas en pacientes en etapa IVa, en la que no se ha involucrado el área macular.

Cabe mencionar que a nivel mundial se está produciendo un auge en el tratamiento quirúrgico con vitrectomía de los ojos en etapa V (desprendimiento total de retina). Los casos de éxito anatómico y funcional a corto y mediano plazo son aislados, y con el paso del tiempo el pronóstico visual es similar al de los casos que se mantuvieron en observación.

Según mi experiencia después de tratar durante varios años a pacientes con ROP estadio V, considero que en estos casos debe evitarse la cirugía con la intención de preservar por más tiempo y sin complicaciones la agudeza visual de percepción luminosa, que es útil para el desarrollo del ciclo circadiano en esta etapa de la vida, ya que en la mayoría de los casos el procedimiento quirúrgico, lejos de ser exitoso, acelera el proceso involutivo del ojo.

Según Repka, et al., seis años después del procedimiento quirúrgico de un grupo de pacientes con ROP IVa, el 67% de los ojos tratados con cerclaje se mantuvieron con la retina aplicada, en comparación con el 34% de los tratados con vitrectomía con o sin cerclaje y el 18% de los que se mantuvieron en observación¹. En otro reporte se analizó la evolución de los pacientes a los que se les practicó vitrectomía más cerclaje, y se concluyó que, aun con el uso del cerclaje, no se mejoraba el resultado de la vitrectomía². El uso del cerclaje como tratamiento único sí muestra una incidencia mayor de retinas reaplicadas.

Actualmente se tiende a ofrecer tratamiento quirúrgico en etapa III de la ROP en pacientes con enfermedad agresiva posterior sin desprendimiento de retina³. Sin embargo, considero que los resultados no justifican el riesgo quirúrgico y que la ablación extensa con láser de la zona avascular se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad agresiva posterior con y sin desprendimiento de retina⁴.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. ALTERNATIVAS ACTUALES

Como en todas las enfermedades susceptibles de tratamiento quirúrgico, con el paso de los años en la ROP también se ha producido una evolución en las técnicas y la tecnología empleadas.

Actualmente contamos con dos alternativas básicas de abordaje quirúrgico para la ROP en casos avanzados (etapas IV y V): la vitrectomía vía pars plana y el cerclaje escleral, ambas con la finalidad de aplicar la retina desprendida a la coroides y poder tratarla con láser.

Independientemente de la técnica que decidamos emplear, los aspectos más importantes son el conocimiento a fondo de la enfermedad, el desarrollo de la habilidad quirúrgica y el juicio para establecer un buen diagnóstico, e ir tomando decisiones previas, durante y posteriores al procedimiento quirúrgico.

Vitrectomía

Personalmente prefiero evitar la vitrectomía, ya que no es un procedimiento inocuo, aun si la cirugía transcurre sin complicaciones, y requiere un seguimiento largo. Además, es un procedimiento invasivo que puede asociarse a complicaciones a corto, mediano y largo plazo, aun obteniendo buenos resultados anatómicos en el posoperatorio inmediato, y resulta muy agresivo para la anatomía intraocular del paciente prematuro.

Al decidir qué paciente sería candidato, sin duda tienen mejor pronóstico los ojos en etapa IVa que los que están en etapa IVb. En los ojos en etapa V es mejor evitar la cirugía. Cuanto más complejo sea el caso o más avanzado sea el estadio de la enfermedad en el momento del tratamiento, mayor riesgo e incidencia de complicaciones existirá.

Si se decide realizar vitrectomía, debe procurarse hacerlo con equipos de calibre pequeño y corte alto, que hacen factible una cirugía más controlada en la retina de los pacientes con ROP.

Los grupos a favor de la vitrectomía argumentan también que simplemente realizándola ya se pueden disminuir de forma importante las concentraciones de los factores angiogénicos, pero reconocen que técnicamente la cirugía en prematuros es mucho más compleja² que en adultos.

Según mi experiencia tratando ojos en etapas IVa en casos seleccionados, la sola aplicación extensa del tratamiento con láser bajo oftalmoscopia indirecta asistida por indentación escleral sobre la retina avascular permite la reabsorción del líquido subretiniano y la reaplicación de la retina, lo cual evita la colocación del cerclaje y la vitrectomía, y el resultado visual es notablemente mejor.

Por lo tanto, aun con la sugerencia de la literatura médica de realizar vitrectomía, se debe seleccionar cuidadosamente cada caso. Lo complejo de la vitrectomía en ojos de pacientes prematuros radica en que su retina se comporta de manera totalmente distinta a la retina de un adulto, y en el momento en el que estamos operando un caso ello se siente y se recuerda. La adherencia vítrea sobre la retina es sumamente firme y la retina tiene una consistencia friable y gruesa, lo cual favorece que durante la vitrectomía sea frecuente tener retinotomías, desinserciones de la ora serrata, toque del cristalino o adherencias vitreoretinianas imposibles de retirar, lo que impide la aplicación del tratamiento ablativo. Incluso si se logra aplicar la retina, el riesgo de redespndimiento, fibrosis y mala visión es muy alto.

Durante el seguimiento posterior a la cirugía existe el riesgo de hemorragia vítrea, redespndimiento de retina, glaucoma, catarata y ptosis bulbi.

Después de tomar en cuenta estas consideraciones, la técnica quirúrgica es prácticamente la misma que en el adulto, con la variante de que los puertos son a 1 mm del limbo, por el tamaño y el momento del desarrollo del ojo en los bebés. La finalidad de la cirugía es lograr eliminar la tracción vitreoretiniana. Como ya mencioné, la cirugía en los estadios IVa es viable, aunque conlleva los riesgos de cualquier vitrectomía por sí misma. En la etapa IVb, la cirugía es muy compleja técnicamente, ya que existe un componente traccional mayor que se asocia a un desprendimiento de retina que involucra el área macular, y la incidencia de recidiva y redespndimientos de retina incluso puede, a mi manera de ver, acelerar el proceso involutivo funcional y estructural del ojo.

Entre los factores asociados a efectos secundarios negativos, tenemos la presencia de enfermedad plus, la ausencia de tratamiento preoperatorio (láser o antiangiogénico), la formación de retinotomías iatrogénicas y la presencia de hemorragia vítrea postoperatoria.

Por otro lado, lo que se ha asociado a un mejor pronóstico anatómico-funcional significativo es lograr realizar un despegamiento de la hialoides posterior y evitar la lensectomía durante la vitrectomía⁵.

Cerclaje escleral, exodrenaje y aplicación de láser

Actualmente, después de diagnosticar y tratar a pacientes con ROP en todas las etapas durante 14 años, no trato los ojos en etapa V. Todos los estadios IV –A o B– los trato con abordaje externo (cerclaje), exodrenaje y láser. Incluso si la retina no se reaplica por completo; las zonas de tracción se limitan y la retina que logra reapplicarse mejora y conserva su función permitiendo que los pacientes tengan una agudeza visual suficiente para tener una buena calidad de vida, con deambulación independiente e identificación de objetos tanto en su casa o escuela, así como en lugares poco conocidos a los que acuden por primera vez.

La opción del cerclaje escleral es una cirugía «conservadora» para el manejo de la ROP, ya que el abordaje es externo, con lo que disminuyen los riesgos de complicaciones intraoculares como el glaucoma, hemorragia vítrea y redespndimiento de retina y fibrosis.

Aunque se ha observado que el tratamiento con antiangiogénico antes de la cirugía para la colocación del cerclaje puede disminuir el riesgo de sangrado en ROP IV, también se ha asociado a un aumento en el componente traccional que puede disminuir con la colocación de un cerclaje y evitar la vitrectomía⁶. Aun con esta posibilidad, en mi casuística no trato a los pacientes con antiangiogénico, ya que he tenido excelentes resultados con el gold standard en el tratamiento de la neovascularización en la ROP, que es la ablación de la retina avascular con láser. Cuando se aplica el láser de manera adecuada, el resultado es evidente y permanente, y no se expone al bebé al riesgo de disminuirle de manera generalizada la actividad de formación vascular en todos sus órganos aplicando fármacos antiangiogénicos⁷. De forma habitual prefiero la aplicación simultánea de láser en el momento de la colocación del cerclaje.

Técnica quirúrgica de la colocación del cerclaje escleral

Es la misma técnica estandarizada para el adulto, aunque se debe recordar que los tejidos de los bebés son más delicados, por lo que hay que ser más cuidadoso.

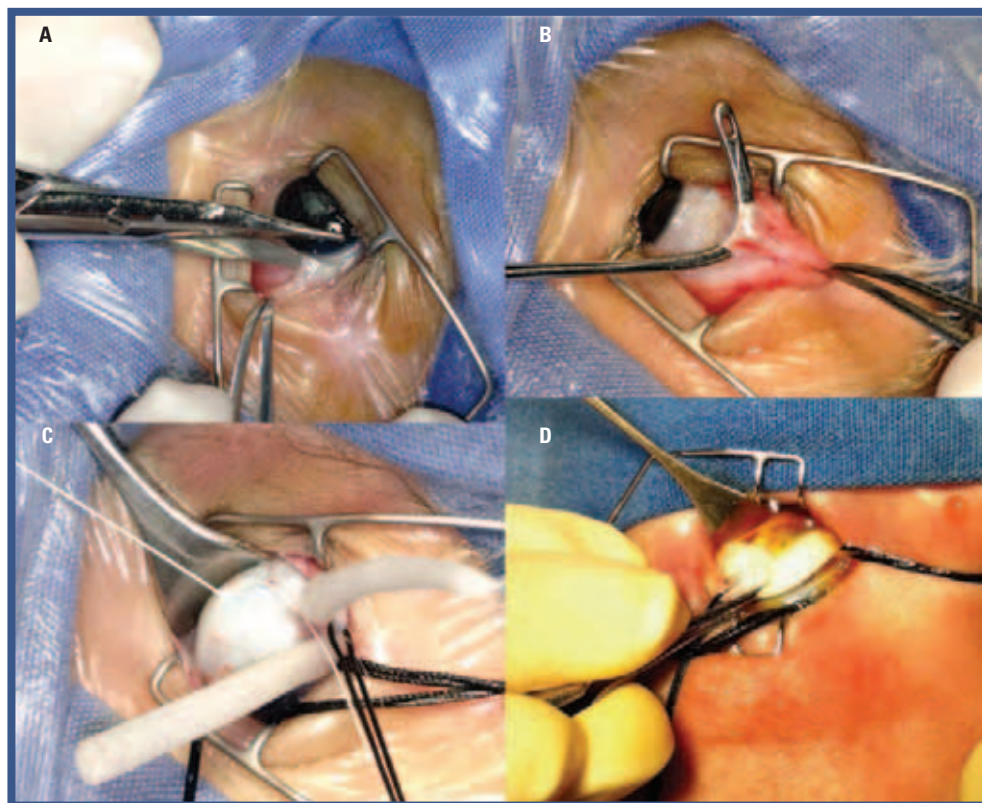


Figura 1. Técnica de colocación de cerclaje escleral. **A:** peritomía conjuntival. **B:** disección y toma de músculos extraoculares. **C:** colocación de esponja o banda. **D:** drenaje de líquido subretiniano.

Bajo anestesia general se realiza peritomía conjuntival 360°, se localizan y refieren los músculos rectos con seda 1-0, se pasa la esponja 503 de silicón poroso o la banda 240 de silicón sólido por debajo de los músculos rectos extraoculares y se ajusta hasta lograr una tensión adecuada para obtener una indentación escleral que permita la relajación de la retina sobre el cerclaje (Fig. 1).

Una vez colocado el cerclaje, se identifica bajo oftalmoscopia indirecta el sitio donde hay una mayor cantidad de líquido subretiniano y se realiza una punción escleral para tener acceso al espacio subretiniano, con una aguja de calibre 27 G, con lo que se permite el drenaje del líquido subretiniano. Una vez drenado todo el líquido, se repone el volumen si fuera necesario, habitualmente con aire. Después se aplica láser o crioterapia en la retina avascular procurando no tratar las zonas de la retina que presenten tracción. Para finalizar, el empalme de la banda se debe hacer siempre en el mismo cuadrante para lograr una técnica depurada y reproducible; yo habitualmente lo hago en el cuadrante nasal inferior (Figs. 1 y 2).

A favor del cerclaje

Mis resultados a largo plazo son retina aplicada, pacientes rehabilitados e integrados a su medio, con agudezas visuales que van desde 20/30 hasta 20/200 en casos de ROP IVa y de 20/60 a 5/200 en los casos de ROP IVb.

Cuando se coloca cerclaje en casos en estadio IVa, lo esperado y lo que sucede es que la enfermedad por lo general se detiene en su progresión y se acompaña de regresión neovascular y limitación de la

tracción, tanto por el cerclaje como por el tratamiento ablativo de las zonas avasculares con láser o crioterapia y el exodrenaje, lo que permite y favorece a su vez la adherencia retinocoroidea (Fig. 3).

Mediante angiografía con fluoresceína se ha realizado seguimiento a los pacientes a los que se les ha colocado cerclaje, y se ha documentado que la fuga de colorante en las zonas con actividad neovascular disminuye marcadamente entre los días 7 y 12 posteriores a la cirugía⁸, lo que a su vez respalda el hecho de que el cerclaje previene la progresión del desprendimiento de retina al reducir la fuerza traccional y estabilizar la actividad neovascular^{8,9}.

Al igual que en el adulto, en bebés también se han descrito efectos secundarios del cerclaje. El principal podría ser la alteración de la circulación¹⁰, lo cual, aunado al crecimiento del ojo, hace mucho más relevante la retirada o relajación del cerclaje después de 3-5 meses de la cirugía para así evitar este riesgo.

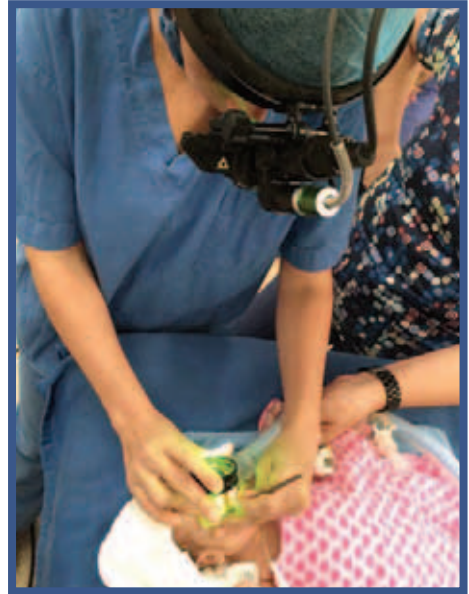


Figura 2. Aplicación de láser en retina avascular, con oftalmoscopia indirecta asistida con indentación escleral.

SELECCIÓN DEL PACIENTE

Para determinar qué caso es quirúrgico se debe realizar un excelente diagnóstico y así poder ofrecer al paciente realmente un resultado mesuradamente alentador. Cuando se está frente a un caso de ROP estadio IV, se debe definir si tiene o no involucramiento macular, si tiene o no actividad neovascular o si está en proceso involutivo, pues ello constituye el pilar del buen o mal pronóstico y un punto de sesgo en varios estudios. Por lo general, si se realiza vitrectomía en un paciente con ROP IV sin actividad neovascular, será más factible reaplicar la retina; mientras que tratar una ROP IV activa está sujeto a más complicaciones transoperatorias y postoperatorias que se asociarán con un mal pronóstico, tanto funcional como estructural.

De igual manera, al seleccionar a un paciente para colocación de cerclaje, la complejidad del acto quirúrgico y el pronóstico estarán en relación directa con la actividad del proceso. Sin embargo, existe la ventaja de no manipular internamente el ojo y no agregar factores que agraven el proceso cicatrizal, y deterioren el pronóstico funcional y estructural.

Como estamos ante un paciente prematuro, una vez realizado el diagnóstico debemos asegurarnos de contar con el equipo humano y la infraestructura necesarios para obtener el mejor resultado posible: anestesiólogo pediatra, pediatra o neonatólogo, laboratorio, cuna térmica, colchón térmico, monitores y unidad de terapia intensiva pediátrica.

Debemos recordar también que particularmente con estos pacientes el tiempo es crítico, por lo que una vez hecho el diagnóstico, se deben tratar en la mayor brevedad posible.

La preparación preoperatoria del paciente incluye la dilatación pupilar, que se logra sin riesgos agregados con la aplicación de una gota de tropicamida y fenilefrina sin diluir, previa instilación de un anestésico tópico.

SEGUIMIENTO

Una vez resuelto el caso quirúrgicamente, se debe dar seguimiento estrecho para tomar decisiones acertadas en el manejo subsecuente. Las revisiones deben ser semanales hasta lograr estar fuera de riesgo de redespndimiento de retina, se debe corregir el defecto refractivo si existe y es importante rehabilitar al paciente de forma integral. Como estamos ante un ojo en crecimiento, lo ideal es retirar la banda entre el tercer y quinto mes de haberse colocado –se puede retirar o sólo cortar– para permitir el adecuado crecimiento del ojo.

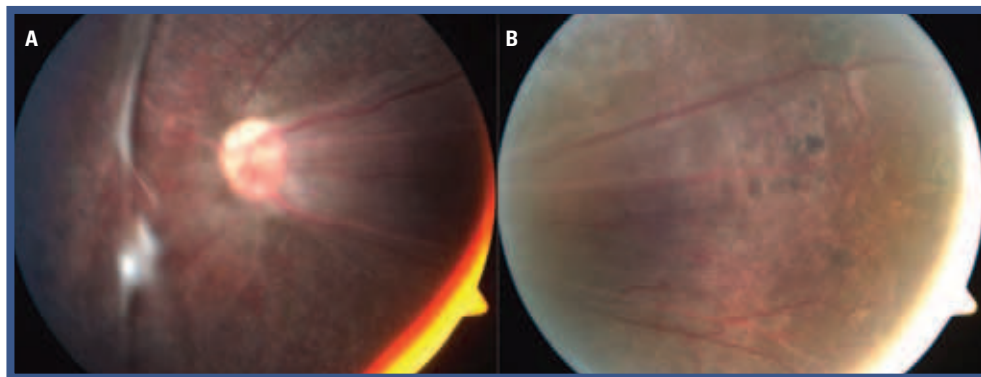


Figura 3. A y B: regresión de la cresta vascular, retina aplicada, a los 10 años del tratamiento con cerclaje más láser.

En la atención de la ROP debe tenerse en todo momento la claridad mental para definir hasta qué punto detenerse para no causar más daño.

CONCLUSIONES

La experiencia es la que normará la conducta, y si decidimos vitrectomía o cerclaje, estará ligado directamente con los resultados que obtengamos en nuestra práctica diaria, guiados hasta donde sea posible por la experiencia escrita, destacando la importancia de usar nuestro criterio y un pensamiento claro, objetivo y autocrítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone AJ Jr, Shapiro MJ. Outcome of eyes Developing Retinal Detachment During the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1175-9.
2. Sears JE, Sonnie C. Anatomic Success of Lens-Sparing vitrectomy with and without Scleral Buckle for Stage 4 Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:810-83.
3. Ecsendy M, Recsan Z. Posterior Hyaloid peeling in advanced stages of aggressive posterior ROP. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(2):179-82.
4. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(1):10-15.e1.
5. Özsaygılı C, Özdek S, Özmen MC, Atalay HT, Yalinbas Yeter D. Parameters affecting postoperative success of surgery for stage 4A/4B ROP. *Br J Ophthalmol*. 2019. [Epub ahead of print]
6. Shah RJ, García-González JM, Blair MP, Galasso J, Shapiro MJ. Concurrent scleral buckle and intravitreal bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity-related retinal detachment. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(2):183-6.
7. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:327-30.
8. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, et al. Evaluation of scleral buckling for stage 4 a retinopathy of prematurity by fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):544-50.
9. Ratanasukon M, Visaetsilpanonta S, Tegtrisorn S, Kittantong A, Hirunpat C. Outcome of scleral buckling for stage 4 retinopathy of prematurity in Thai Children. *J Med assoc Thai*. 2006;89(10):1659-64.
10. Van Heuven WA, Kiel JW. ROP surgery and ocular circulation. *Eye (Lond)*. 2008;22:1267-72.

Desprendimiento de retina en la retinopatía del prematuro.

Manejo práctico

ANDRÉS KYCHENTAL BAB Y PAOLA DORTA Salfate

INTRODUCCIÓN

Los ojos con desprendimiento de retina (DR) por retinopatía del prematuro (ROP) tienen una evolución más favorable si se operan. La etapa IVa es la que tiene el mejor pronóstico visual, y la técnica de elección es la vitrectomía, que se realiza en lo posible conservando el cristalino. Si existe actividad vascular, se procede con una inyección de antiangiogénicos días antes de realizar la vitrectomía con el objetivo de operar un ojo sin actividad vascular.

Los estadios avanzados IVb y V, que si se dejan evolucionar libremente suelen terminar con aplastamiento de la cámara anterior, edema corneal y glaucoma o hipotonía, también se deben operar, pues de esta manera se favorece la viabilidad del tejido retinal y la posible aplicación de terapias futuras.

CLASIFICACIÓN DEL DESPRENDIMIENTO DE RETINA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

- ROP etapa IV: corresponde al DR parcial y se subdivide en IVa, cuando la mácula no está comprometida, y IVb, con la mácula desprendida (Fig. 1).
- ROP etapa V: corresponde a un DR total.

TRATAMIENTO DEL DESPRENDIMIENTO DE RETINA POR LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

El tratamiento del DR en la ROP debe considerar varios elementos para definir la técnica quirúrgica en cada caso. Éstos son:

- Etapa del DR.
- Actividad vascular.
- Conformación anatómica.

Para definir las características anatómicas de cada caso en particular, a veces será necesario realizar un examen bajo anestesia, pues de esta manera se puede analizar mejor la conformación del DR, la relación con el cristalino y la actividad vascular.

La técnica quirúrgica de preferencia es la vitrectomía microincisional con conservación del cristalino (Fig. 2).

En los casos en que haya actividad vascular, especialmente antes de las 40 semanas, se realizará la inyección intravítrea de un antiangiogénico algunos días antes de la realización de la cirugía vitreoretinal (Fig. 3).

La vitrectomía es una cirugía compleja que cada vez ha ido jugando un rol más importante en el manejo de los pacientes con ROP con DR, ya que permite la resolución del DR en la ROP de una manera

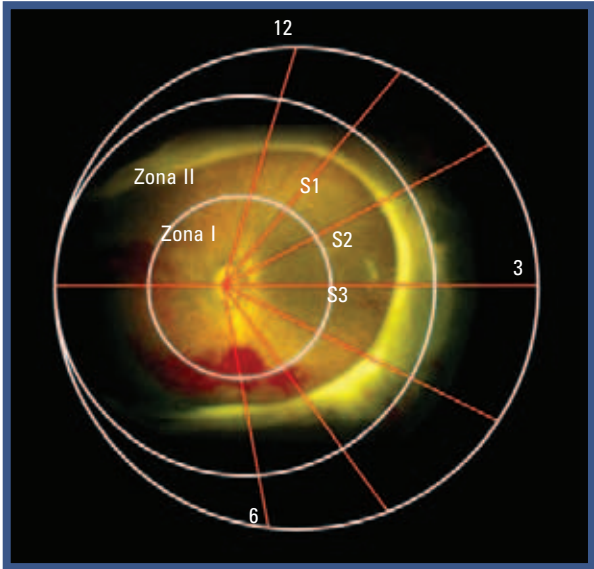


Figura 1. Representación esquemática de las zonas y los segmentos de la clasificación de la ROP superpuesta en una imagen clínica de DR etapa IVa. La mejor oportunidad para lograr un resultado favorable ocurre cuando el desprendimiento no avanza más de 3 de los 34 segmentos.

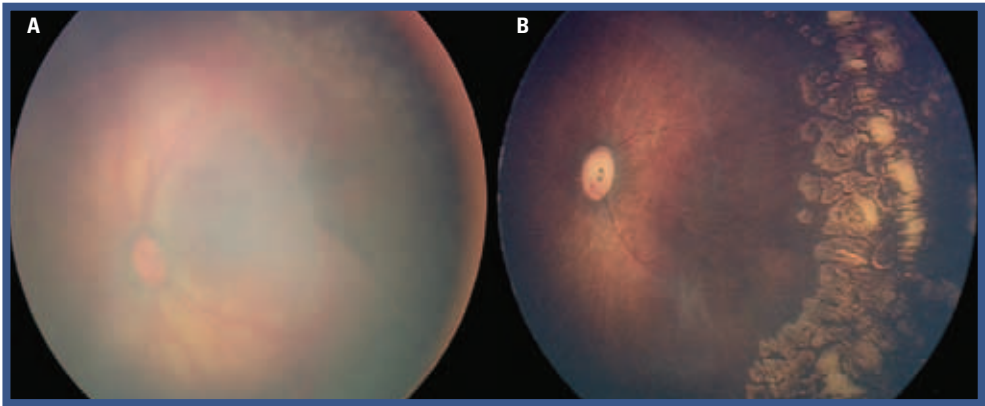


Figura 2. Imágenes preoperatorias (A) y postoperatorias (B) del fondo de ojo de un prematuro, con un peso al nacer de 1,200 g, que desarrolló un DR etapa IVa, el cual fue tratado con vitrectomía 25 g.

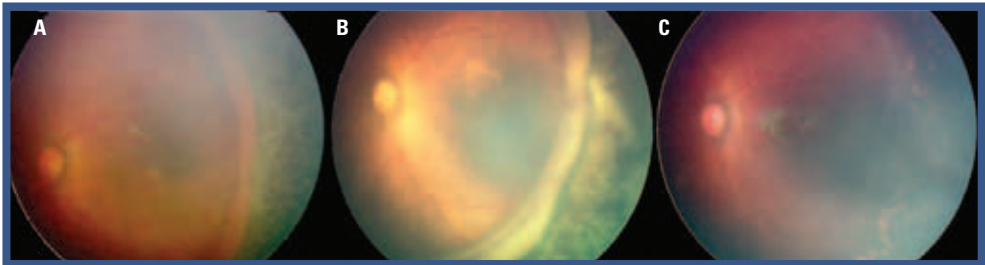


Figura 3. A: desprendimiento de retina etapa IVa presente a las 37 semanas de edad gestacional en un prematuro nacido a las 24 semanas con 760 g. Dada la presencia de actividad vascular, se inyectó un antiangiogénico previo a la cirugía. B: una semana después de la inyección se puede observar una marcada disminución de la actividad vascular. En ese momento se realizó una vitrectomía 25 g con preservación del cristalino. C: resultado anatómico favorable a las nueve semanas postoperatorias.

más fisiológica y, por otra parte, porque los grandes avances surgidos en esta técnica en los últimos años la han hecho cada vez más controlada y más segura.

La vitrectomía está indicada tanto en aquellos casos en que ha habido un resultado anatómico desfavorable después del láser o la terapia antiangiogénica, como en aquellos otros con hemovítrea que impide el tratamiento y en los casos de ROP que evolucionan con DR y no han sido tratados previamente. El objetivo de la vitrectomía es «liberar la mayor cantidad de tracción retinal posible sin generar un desgarro o diálisis retinal». Si logramos este objetivo, muy probablemente obtendremos un resultado favorable.

Es importante considerar que la anatomía del DR del prematuro presenta diferencias en relación con lo que se suele observar en los DR del adulto. Por ejemplo, no existe una diferenciación anatómica clara entre el vítreo y la retina, lo que hace el desprendimiento de vítreo posterior (DVP) prácticamente imposible por los métodos convencionales; y existen estructuras anatómicas distintas, como el *ridge*, la retina avascular periférica es muy friable, los espacios de trabajo son más reducidos y la *pars plana* prácticamente no existe. Todo ello requiere un enfrentamiento de la cirugía totalmente distinto a la cirugía de DR de un adulto.

En los casos IVa y algunos IVb es posible realizar una vitrectomía sin necesidad de remover el cristalino, y en aquellos casos en los que la tracción es anterior, el abordaje quirúrgico debe hacerse a través del limbo.

La idea de la vitrectomía es liberar la máxima tracción posible para permitir la reaplicación parcial o total de la retina, y ello no necesariamente ocurre en el momento de finalizar la vitrectomía, sino incluso semanas o meses después. Como el ojo del niño se encuentra en crecimiento, las membranas epirretinales residuales que inicialmente no generaban tracción pueden ser causales de redespndimientos retinales, lo cual obliga a la reevaluación periódica del fondo de ojo de estos niños y a reintervenciones quirúrgicas para mantener o mejorar los resultados logrados.

El hecho de realizar la vitrectomía cuando aún existe un componente vasoproliferativo activo es un factor pronóstico negativo, pues se favorece la reproliferación de membranas y el sangrado intraoperatorio. En estos casos conviene emplear un fármaco antiangiogénico antes de la realización de la vitrectomía; hasta ahora los más usados son el Avastin® y el Lucentis®.

Otro punto crucial es el momento en el que está indicado realizar la cirugía. Sabemos que el futuro del ojo con DR a su evolución espontánea será la fibroplasia retrolental y la ceguera. Cuando esperamos hasta una etapa V para indicar la cirugía, podemos aspirar a resultados más modestos desde el punto de vista funcional y anatómico. Por otra parte, sabemos que aproximadamente el 90% de los pacientes que en la etapa aguda se nos presentan con un DR IVa evolucionarán a un DR IVb o V, y ello es lo que ha llevado a ver que ésta es la ventana terapéutica donde la anatomía del polo posterior aún está conservada y en la que podemos lograr los mejores resultados desde el punto de vista terapéutico. En DR etapa IVa es posible lograr la reaplicación de la retina conservando el cristalino en aproximadamente el 90% de los casos, y en un 73% de los casos con agudezas visuales de 20/80 o mejor. En aquellos casos con DR etapa IVb o V, el porcentaje de resultados anatómicos favorables disminuye y sólo aspiramos a obtener una visión de formas o deambulación en la mayoría de los casos.

La vitrectomía en prematuros puede tener complicaciones, por lo que sólo debe ser realizada por cirujanos vitreoretinales expertos en el tema. Es importante estar atento a la aparición de glaucoma, cuyo manejo puede requerir el uso de medicación tópica, válvulas derivativas o procesos ciclodestructivos. Por norma, después de la vitrectomía en estos niños no suele aparecer catarata. Quizá la mayor complicación durante la realización de una vitrectomía en prematuros sea la producción de un desgarro o diálisis retinal, que transforma el DR en un DR mixto de muy difícil resolución.

El *buckling* escleral ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de ojos con DR por ROP, ya sea solo o como coadyuvante de la vitrectomía; sin embargo, no es capaz de resolver completamente la tracción y el proceso proliferativo en la mayoría de los casos, lo que limita su indicación y presenta menor porcentaje de resultados favorables, en comparación con la vitrectomía. Utilizamos una banda 240 y circular que se trata de pasar por la altura máxima del *ridge*, por lo que esto sólo presenta cierta utilidad en los casos más anteriores (Fig. 4). Cuando se utiliza un explante, debemos considerar las

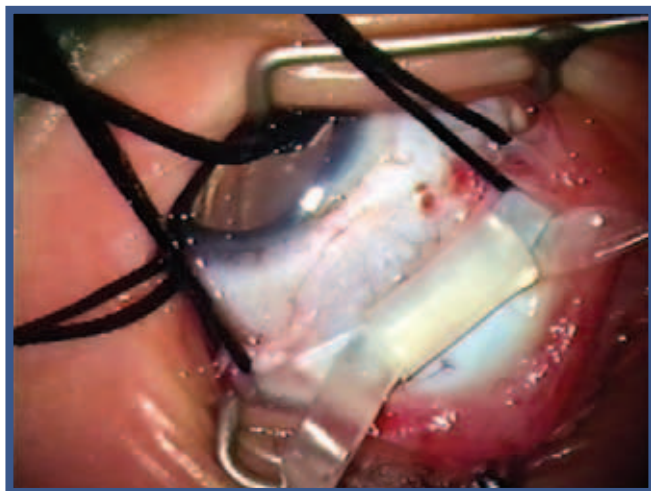


Figura 4. Imagen de un explante (banda retinal) para el tratamiento de una DR por ROP. Permiso para usar las figuras obtenido de Kychenthal BA, Dorta SP, editores. *Retinopathy of Prematurity, Current Diagnosis and Management*. Springer; 2017.

siguientes desventajas: tiene peores resultados anatómicos que la vitrectomía, al no ser capaz de eliminar todos los vectores traccionales en juego en el DR por ROP, genera una importante anisometropía y requiere ser cortado o extraído para permitir el crecimiento normal del ojo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capone A. Lens-sparing vitrectomy for posterior retinopathy of prematurity: indications and techniques. *Vitreoretinal Surg Technol*. 1993;5:3-4.
2. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type I retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2010;30(Suppl):S24-31.
3. Dorta P, Kychenthal A. Spectral-domain optical coherence tomography of the macula in preterm infants treated with bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. Retina. 2015;46(3):321-6.
4. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684-94.
5. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
6. Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28(3 Suppl):S65-8.
7. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30(4 Suppl):S32-6.
8. Kychenthal BA, Dorta SP, editores. *Retinopathy of Prematurity, Current Diagnosis and Management*. Springer; 2017.
9. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15.
10. Quiroz-Mercado H, Martínez-Castellanos MA, Hernández-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28(Suppl):S19-25.

Rehabilitación y neurodesarrollo

SILVIA MOGUEL ANCHEITA, ÁNGELA MARÍA FERNÁNDEZ DELGADO,
ROSANA VIDAL PINEDA Y DAISY MARÍA GUARDADO COREAS

RIESGO VISUAL CEREBRAL DEL PREMATURO

Las cifras crecientes de los nacimientos prematuros en América nos retan no sólo a mejorar nuestras capacidades diagnósticas y a establecer tratamientos más oportunos y eficaces, sino también a evidenciar que éstos lleguen a las zonas y poblaciones más desfavorecidas.

El desarrollo visual cerebral de un niño prematuro debe recibir una vigilancia y un tratamiento focalizados en las áreas de daño, el retraso de las funciones y la corrección de las complicaciones asociadas. La morbilidad en la prematuridad favorece la aparición de cuadros sindrómicos a los que se debe acceder acuciosa e integralmente, sin demora y bajo una disciplina médica múltiple y eficaz.

El nacimiento constituye una señal genética para el inicio de la apoptosis o muerte neuronal programada, lo cual quiere decir que el número de células de la retina que se forman de la octava a la trigésima semana de gestación, para alcanzar hasta 2.5 millones, disminuirá rápidamente desde unas semanas antes del nacimiento y después de éste para llegar al millón aproximadamente. Esto hace suponer el posible conflicto en el niño prematuro, cuyas estructuras corticovisuales no se han terminado de formar para cuando se produce su nacimiento, y puede ya indicar la muerte de neuronas no sinaptizadas. Asimismo, las estructuras cerebrales pueden sufrir diferentes tipos de daños asociados, como, por ejemplo, fenómenos de hipoxia, leucomalacia, hemorragias, bajo volumen cerebral, etc. Todos estos cambios, que ocurren simultáneamente con alteraciones bioquímicas, eléctricas y morfológicas, pueden manifestarse en disfunciones ejecutivas globales durante el desarrollo, como en las estrategias de planeación, razonamiento y organización. Los problemas de percepción visual cerebral por afección de las vías visuales pueden generar alteraciones estrábicas, nistágmicas e incluso de discapacidad visual cerebral, con magnitudes muy variables en el daño a la visión y las funciones de atención, hasta llegar incluso a un comportamiento de ceguera en el prematuro¹⁻⁵.

El grado de daño visual cerebral en el prematuro puede estar presente incluso hasta 26 veces más que un niño nacido a término, y a este riesgo se deben agregar las morbilidades presentes en cada caso. Según Msall, los niños prematuros con visión favorable frente a los de mala visión tuvieron los siguientes daños: 25.4 versus 76.8% en pérdida en la autosuficiencia, 5.2 versus 42.7% en alteraciones en la locomoción y 22.4 versus 65.9% en alteraciones cognitivas y comunicativas, aunado todo ello a graves diferencias en la adquisición de conocimientos, parálisis cerebral, autismo, necesidades de educación especial y bajo rendimiento escolar general^{6,7}.

Según O'Connor, los niños nacidos prematuros serán «prematuros de por vida», y es por ello que el profesionalista debe tener un plan de manejo previsto y dirigido, adelantarse a los posibles defectos y estimular las áreas dañadas para evitar las consecuencias y las secuelas de la prematuridad⁸.

La historia clínica debe ser integral y completa, especialmente en lo referente a los antecedentes tanto maternos como a las condiciones del nacimiento, test de Apgar, peso, edad gestacional, terapéutica usada (la dexametasona se ha relacionado con bajo volumen cerebral; fármacos vasopresivos, diuréticos,

fármacos de acción central como midazolam, antibióticos, transfusiones sanguíneas), así como complicaciones posnatales cardiológicas, bronquiales, retinopatía del prematuro (ROP), enterocolitis necrotizante, etc.

El examen oftalmológico en el prematuro debe incluir la revisión completa de la capacidad visual, los defectos refractivos bajo cicloplejia, los signos de defectos de atención o fijación, la movilidad ocular y la función binocular. Deben evaluarse correctamente las respuestas neurovisuales correspondientes a la edad, incluyendo respuesta a la luz, seguimiento, convergencia, intención de comunicación o huida. En niños mayores pueden agregarse estudios de funciones visuales y motoras, cognición y memoria.

Se requieren estudios de imagen cerebral, como la resonancia magnética, para un diagnóstico integral y con ello establecer las pautas de rehabilitación. Deben identificarse los estados de integridad de las estructuras cerebrales, poniendo especial atención en el volumen, malformaciones, hemorragias, leucomalacias, hidrocefalia, lesiones isquémicas y fenómenos atróficos. En prematuros se ha demostrado la correlación de los volúmenes cerebelares y cerebrales con alteraciones del desarrollo incluso a largo plazo. Se reportó que la leucomalacia periventricular ocurrió en el 54% en niños con cirugía de fallo cardíaco relacionado con hipoxemia e hipotensión; y ha sido registrado la asociación de infecciones neonatales con daño en el neurodesarrollo y anomalías de la materia blanca^{9,10}. Los antecedentes en las diferentes etapas de formación visual son relevantes y, junto con el análisis de la edad gestacional, nos permiten establecer un parámetro del tiempo del daño: cuanto más temprano se produzca el nacimiento, más inmaduras estarán las vías visuales y frecuentemente más asociadas a defectos en el desarrollo de otras estructuras cerebrales; y si el nacimiento ocurrió en la fase de consolidación de las vías visuales, e incluso si éstas alcanzaron una mayor integridad, todavía existe la posibilidad de que estén afectadas por los problemas mencionados de hemorragias, hidrocefalia, hipoxia, etc.. Y si a todo ello se suman las posibles complicaciones posteriores al nacimiento, como infecciones, convulsiones, etc., todo ello, tanto las alteraciones a nivel ocular y de las vías visuales, como de las estructuras cerebrales, debe establecer un diagnóstico individual, un pronóstico para cada caso y, por lo tanto, requerirá de un plan de rehabilitación dirigida y adecuada.

La rehabilitación visomotora del prematuro debe incluir los tratamientos de las alteraciones visuales, desde los iniciales mecanismos de atención y daños retinianos, así como los defectos refractivos, las alteraciones motoras, estrabismos, nistagmos, torticollis, etc., hasta los que deberán integrar la estimulación múltiple.

SOBRE EL ESTRABISMO

La ROP se asocia de manera significativa con el estrabismo¹¹. La etiología, aunque dista de ser completamente dilucidada, implica una condición multifactorial. El parto prematuro ocasiona lesiones en la retina, en las vías neurológicas aferentes y eferentes, y en las estructuras cerebrales que regulan la atención, mientras que la ROP afecta directamente a las estructuras intraoculares, lo cual puede generar ectopía macular secundaria y concluir en la producción de un estrabismo que agrava el deterioro sensorial visual con diversos grados de ambliopía, asociada hasta en un 28% de los casos¹² (Fig. 1).

La frecuencia del estrabismo varía mucho dependiendo del tipo de población estudiada y la presencia de comorbilidades y factores de riesgo, con valores de prevalencia del 20% en pacientes con ROP y variaciones del 4.9 al 13% en pacientes sin ROP pero con un peso al nacer inferior a 1,500 g¹³⁻¹⁵.

Algunos de los factores de riesgo con mayor relevancia para el desarrollo del estrabismo son la presencia de anisometropía, fijación excéntrica, grado de severidad de la ROP (la incidencia en estadios I y III es del 6 y 30%, respectivamente) y comorbilidades neurológicas^{16,17}. En pacientes con ROP que han recibido tratamiento con crioterapia se ha descrito estrabismo hasta en un 40% de los casos, en comparación con el 10.3% de los casos en pacientes con ROP no tratados con crioterapia^{18,19}.

Por otra parte, el estrabismo puede ocasionar ausencia de estereopsis y presencia de nistagmo en hasta el 20 y 4.5% de los pacientes, respectivamente, siendo la endotropía el tipo de desviación ocular más común (Fig. 1). Se recomienda un manejo inicial expectante y conservador, debido a que hasta el 36.8% de los pacientes presentan una alineación ocular normal a los 12 meses de seguimiento^{11,13,18}. Sin



Figura 1. El estrabismo es una de las causas más importantes de ambliopía y provoca diversas alteraciones visuales cerebrales.

embargo, los pacientes con diagnóstico de estrabismo a los nueve meses usualmente se mantienen estables hasta los seis años, por lo cual se ha recomendado la intervención quirúrgica correctiva^{19,20}.

ESTIMULACIÓN SENSORIAL MÚLTIPLE

Para la rehabilitación del prematuro se requiere un diagnóstico integral en el que se incluya el neurodesarrollo en la historia personal y familiar del paciente, así como su entorno. Reconocemos que existe un cronograma biológico determinado genéticamente y reforzado con el aprendizaje de la vida cotidiana, en su reconocimiento (*input*) y en su respuesta (*output*). De acuerdo con Doménech, la principal forma de expresión en la maduración neuronal, tanto sensorial como motora, está en la intervención multisensorial^{21,22}.

La individualidad sensoriperceptiva ocurre por la variabilidad genética, las diferencias en la agudeza sensorial y la capacidad motora de los individuos. La estimulación en el entorno favorece el desarrollo, especialmente durante los tres primeros años de vida, debido a que en este proceso existe una formación rápida de sinapsis con el aprendizaje de habilidades básicas, lo que aumenta el desarrollo de las funciones psicobiológicas y motoras.

La estimulación parte de tres canales de entrada: el visual, el auditivo y el somatosensorial, en el que se incluye el tacto, la somestesia, la cinestesia y el equilibrio; por ello, los primeros estímulos del niño deben tener impacto en la calidad y la cantidad de acuerdo con la edad perceptiva, elaborando estrategias de respuesta para identificar que son bien recibidos por la multisensorialidad del sistema nervioso. El cerebro es un órgano de elaboración perceptual, y los sentimientos, los pensamientos y el aprendizaje tienen un contexto en el receptor y el emisor de la comunicación. La evolución funcional sensorial es un proceso fisiológico en la recepción, asimilación, interacción, integración y elaboración de los estímulos externos, y la complejidad del desarrollo de los sentidos es donde basamos el éxito de lo aprendido en la memoria de corto y largo plazo.

Si consideramos las diferentes variaciones en la lesión o falta de desarrollo del prematuro (*Bugìò*), debemos vigilar los siguientes procesos: a) el desarrollo de la noción del objeto en seis estadios, desde percibir la luz en el primer mes de vida hasta seguir el desplazamiento de un objeto dándole forma tangible a los 18 meses de vida; b) el desarrollo de la noción del espacio en seis estadios, desde el reconocimiento del pezón hasta representar desplazamientos sucesivos, como balancearse o trepar; y c) el desarrollo de la formación del símbolo, poniendo en funcionamiento los reflejos en el primer mes, hasta la inteligencia empírica y el funcionamiento simbólico con la capacidad de pensar a los 18 meses.

Todos los mecanismos que realizan los fenómenos de plasticidad cerebral favorecidos por la multisensorialidad modificarán, a nivel histológico, bioquímico y fisiológico, un cambio temporal o definitivo a nivel central, con una mayor eficacia ante la instalación temprana de la rehabilitación en base a dos periodos importantes en los desarrollos sensoriperceptivo y sensoriomotor: el periodo crítico, que corresponde a una



Figura 2. Estimulación visual perceptiva monocular.



Figura 3. Estimulación multisensorial.



Figura 4. Estimulación propioceptiva.

ventana temporal que permite el desarrollo de una habilidad, en los sentidos visuales y auditivos, y que se desarrolla desde el nacimiento y hasta los 5 meses de edad; y el periodo sensible, que corresponde a una ventana más amplia que permite cierto aprendizaje en donde es posible incorporar nuevas habilidades, y que se extiende incluso hasta los 10 años de edad²³⁻²⁵ (Figs. 2-4).

AMBLIOPÍA Y OTRAS ALTERACIONES VISOMOTORAS

El mal desarrollo de la visión binocular en el prematuro puede deberse a diversas causas, como a un defecto refractivo alto o diferente (anisometropía), por lesiones orgánicas (catarata, leucoma, desprendimiento de retina, ectopia macular) o por asociación a estrabismos o nistagmos. Todas estas causas impedirán directamente la binocularidad y por ende la estereopsis, y aunado a ello los defectos cerebrales

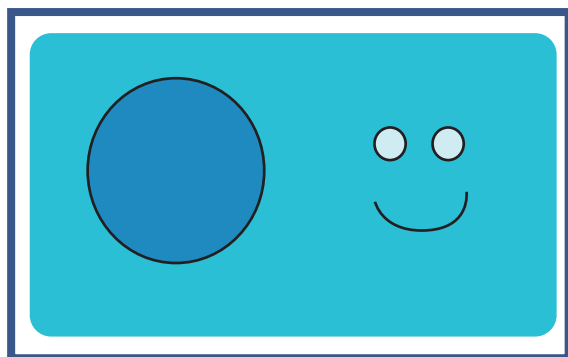


Figura 5. Prueba de fusión gruesa: a 30 cm de distancia, intente ver la cara feliz que se forma en medio de ambas estructuras.

que se han descrito asociados a la ambliopía sobre la inteligencia, las habilidades, el aprendizaje y la personalidad. En consecuencia, el diagnóstico debe ser oportuno y el tratamiento eficiente e inmediato.

La revisión visual del niño prematuro parte de la vigilancia estrecha que sugieren los médicos encargados de la salud de la retina; sin embargo, en cuanto se inician los fenómenos de atención, en el primer y segundo mes de vida, deben determinarse que los procesos de maduración sean los correctos. Desde este momento está indicado determinar la integridad de los diversos elementos oculares así como los defectos refractivos que deben ser corregidos. Los reflejos posturales y de seguimiento deben estar presentes, así como una buena respuesta de fijación, a los dos meses de edad, para que hacia los cuatro meses se logre una buena coordinación ocular, con movimientos oculares completos y ortoposición.

A los cuatro meses de edad todos los niños deben tener los ojos derechos, por lo que no debe permitirse el retraso en los tratamientos de estrabismos o nistagmos. El desarrollo del enfoque cercano que inicia tempranamente, entre los seis y ocho meses, puede ser causa de estrabismos adquiridos. Hacia los cuatro años la visión lejana inicia su mayor desarrollo fino. El tratamiento oportuno de la ambliopía, estrabismos y nistagmos tiene implícito la corrección de los defectos refractivos como corresponde a cada caso: uso de terapias de oclusión y penalización, empleo de quimiodenervación con toxina botulínica para el tratamiento temprano de las desviaciones y nistagmos, y requerimientos, generalmente un poco más tardíos, de cirugías. Se debe establecer un seguimiento correspondiente a la evolución y las necesidades de cada niño en el que se confirme la evolución y la mejoría visual, enfocando el tratamiento hacia una mejor fijación, atención, capacidad visual y binocularidad. Los elementos de exploración deben incluir pruebas de binocularidad: las aplicables en niños pequeños son los puntos de Worth, prismas estriados de Bagolini, varillas de Maddox y la prueba de Titmus para la medición de la estereopsis; y en niños mayores se pueden aplicar las pruebas estereoscópicas de Lang, Randot y *The Netherlands Organisation* (TNO) (Fig. 5).

Los protocolos de terapia visual sugeridos en la fase activa, una vez instalados los adecuados tratamientos de ambliopía, estrabismos y nistagmos, implican la realización de diversos ejercicios, como ejercicios para la fusión periférica (p. ej., usando las técnicas de filtros rojo-verde); ejercicios para la fusión central foveal por medio del cheiroscopio, pidiendo que uno de los ojos (el dominante) vea un dibujo dispuesto en el espejo del aparato, el cual se verá proyectado a nivel cortical para que el otro ojo (el supresor) lo dibuje en un lado completamente independiente; ejercicios de estimulación visual binocular en espacios abiertos (en esta fase el paciente, con su mejor corrección, debe realizar actividades en un espacio amplio para poder evaluar las funciones sensoriomotoras como la seguridad en el caminar, correr, ir por objetos que se encuentren a más de 2 m de distancia, localizar en áreas específicas objetos, figuras, etc.); y, finalmente, programas de mantenimiento, que se integrarán para evaluar los tiempos y las características de la propia terapia, de acuerdo a la edad y las capacidades, bajo una fase individualizada para cada paciente.

SOBRE EL NISTAGMO Y OTROS DEFECTOS SUPRANUCLEARES

La presencia de nistagmos y movimientos oculares aberrantes en niños prematuros puede deberse a daño visual o por alteración cerebral. Estos movimientos erráticos o nistágmicos pueden tener diversas

presentaciones: con las características de un nistagmo congénito o infantil, asociado a intento de fijación y oclusión, como el síndrome de maldesarrollo fusional o antes llamado nistagmo latente, espasmos *nutans*, nistagmos de origen vestibular o asociados a cuadros paralíticos, asociados a pérdida de visión, o asociados a daño cerebral o cerebeloso, e incluso una combinación de éstos. Se ha reportado mayor posibilidad de nistagmo relacionado a edades maternas muy jóvenes o a enfermedades maternas asociadas al nacimiento prematuro del niño. Las causas *más* frecuentes de estos movimientos anormales son la hipoplasia foveolar y la atrofia del II par craneal. La atrofia en diversos grados del nervio óptico puede ocurrir por causas tanto previas como posteriores al nacimiento, y está especialmente asociada a prematuros extremos de 28 semanas de gestación o menos. En estos casos, además de problemas foveales y maculares, se describen frecuentemente daños cerebrales y diversos trastornos multifactoriales, lo que demuestra lo compleja que puede ser la etiología del nistagmo en los prematuros.

Ante la presencia de nistagmo es importante, para un mejor diagnóstico, realizar un estudio integral multidisciplinario que incluya angioresonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, aunado a todos los informes hereditarios y genéticos posibles en el niño. Una RMN negativa inicial en el estudio del nistagmo no debe ser eliminatoria de estudios posteriores, ya que pueden demostrarse cambios importantes en la RMN subsecuente. No debe eliminarse la posibilidad de que el nistagmo en el prematuro se encuentre asociado a una enfermedad sindrómica, como el síndrome de Joubert, albinismo, amaurosis congénita de Leber, etc., en cuyo caso se requerirán estudios dirigidos como electroretinogramas, potenciales evocados visuales, tomografía de coherencia óptica (OCT), pruebas genéticas, etc.

El primer paso en la exploración ocular armada y en la revisión de todas las estructuras oculares debe incluir el estudio refractivo ciclopléjico y descartar errores refractivos altos, pues altos defectos refractivos pueden estar asociados a nistagmo, especialmente miopías altas e hipermetropías mayores a 10 dioptrías.

Se debe tomar en consideración que, incluso en foveas de apariencia normal, se han demostrado alteraciones en el prematuro con estudios de OCT que registran cambios de edema y desprendimientos maculares. Estos cambios pudieran resolverse posteriormente y no haber sido detectados, pero podrían afectar de modo importante al desarrollo visual del niño. También se ha registrado ausencia o alteración de capas de la retina, daño en el complejo de fotorreceptores, foveales, desprendimiento y ectopia macular^{26,27}.

Dentro de la exploración clínica del niño se sugiere integrar aquellos procedimientos que nos indiquen un funcionamiento supranuclear adecuado, como los reflejos vestibulooculares (explorados por la manobra de muñeca) y el nistagmo reflejo optoquinético (revisado, por ejemplo, con el tambor optoquinético infantil) que debe estar presente en el nacido a término. Los movimientos sacádicos deben estar presentes aun siendo hipométricos, y éstos ya son normales hacia el año de edad. La mirada excéntrica debe estar presente y debe ser ya normal y adecuadamente sostenida hacia los seis meses de edad; respecto a las capacidades de vergencia, inicialmente divergentes, el niño puede lograr convergencia desde los tres meses de edad, y ésta favorecerá la fusión adecuada entre los cuatro y seis meses de edad, y luego estos mecanismos de fusión pueden demostrarse entonces con la prueba de prismas de 4 o 10 dioptrías. Los movimientos de seguimiento, ausentes al inicio, pueden aparecer en las siguientes semanas de vida, ser vistos correctos hacia los tres meses de vida y lograrse incluso movimientos sacádicos hacia los seis meses, y deben revisarse tanto su integridad como su homogeneidad, simetría y patrón. Asimismo, al explorar las diversas posiciones de la mirada y los movimientos es importante detectar los cambios de atención, búsqueda e imitación intencionados, que demuestran la evolución en los circuitos de empatía, sumamente importante para el diagnóstico y seguimiento de la discapacidad visual cerebral.

El nistagmo, dependiendo de la causa, tipo y severidad, irá teniendo cambios durante el crecimiento del niño. Es importante revisar la capacidad de fijación monocular y el comportamiento binocular, así como su asociación con el cabeceo y tortícolis. Es más frecuente encontrar tortícolis compensatoria (cuando se demuestra que mejora la visión) hacia el año de edad, y debe determinarse si ésta es por mejoría visual en uno de los ojos o por intención fusional. Durante la vigilancia subsecuente debe determinarse la posibilidad de nistagmo cambiante, e incluso de cambio de tortícolis, y las diferencias ante la exploración con visión cercana, lejana, oclusión, prismas o micas opacas²⁸ (Fig. 6).

El manejo del nistagmo debe ser inmediato, así como establecer las causas asociadas, tanto oculares como cerebrales, y asistir al tratamiento de éstas. Deben corregirse adecuadamente los defectos refractivos, y establecerse el tratamiento de los estrabismos y las oscilaciones. En estos niños es frecuente la indicación



Figura 6. Tortícolis compensatoria. El niño gira la cabeza a la izquierda y dirige la mirada a la derecha para ver mejor.



Figura 7. Aplicación de toxina botulínica con técnica directa en el músculo recto medial del ojo derecho en un bebé; realizada en una sala de quirófano bajo sedación.

inicial de la aplicación de toxina botulínica en los músculos extraoculares, tanto para la corrección del estrabismo como del nistagmo, por su acción neuromuscular directa y suficiente seguridad. Para el tratamiento medicamentoso hay que valorar el uso de neuromoduladores como la memantina, baclofeno y otros, como el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica tipo acetazolamida en gotas, etc.; otras alternativas y requerimientos, según el caso, son, por ejemplo, el uso de lentes de contacto, prismas gemelos, ayudas de visión baja, etc. Si durante la vigilancia se mantiene el diagnóstico de tortícolis compensatoria, ya sin cambios, puede realizarse cirugía tanto para el nistagmo como para la corrección de los estrabismos y tortícolis (Fig. 7).

POLÍTICAS DE SALUD PARA TODOS

Las altas cifras de nacimientos prematuros y las posibilidades de supervivencia de estos bebés han cambiado los requerimientos en nuestra sociedad. En estudios de niños prematuros ya en la adolescencia se ha demostrado una mayor afección del coeficiente intelectual y de las alteraciones cognoscitivas, ejemplificadas en agresividad o comportamiento delincuencial, déficit de atención, bajo aprovechamiento escolar, sobreprotección paternas y un notorio incremento de niños con parálisis cerebral. En adultos jóvenes se ha encontrado mayor número de trastornos neurológicos, afección de la calidad de vida y psicopatologías que afectan a la vida independiente de un buen número de casos. Esto nos obliga a estrechar y fortalecer las estrategias para obtener un mayor alcance en la detección de los problemas visuales, ambliopías, estrabismos, defectos visuales cerebrales, etc. durante la infancia, por lo que los niños prematuros constituyen un apartado especial. Establecer vínculos de comunicación directa con los centros políticos reguladores de salud permitiría una reducción importante en la discapacidad visual relacionada con el nacimiento prematuro²⁹.

Es importante recalcar que, en general, el manejo empieza con un programa de prevención primaria desde el control del embarazo, con políticas estratégicas de salud que minimicen los riesgos para poder tener un recién nacido sano, y no uno con ROP. La prevención terciaria como tal se enfocaría a contar con elementos que permitan que estos niños que desarrollaron una discapacidad visual, en este caso ROP, se detecten oportunamente para establecer tratamientos costo-eficaces y, por lo tanto, garantizar el acceso de la población con discapacidad visual con baja visión, o incluso ceguera, a una rehabilitación integral oportuna que les ofrezca oportunidades de incorporación a la vida social y laboral en cada país.

El reto es real en el manejo de la ROP, por lo que debe obtenerse la participación de organizaciones internacionales que apoyen las políticas de ROP para que colaboren a desarrollar estrategias precisas y de alcance y no se limiten sólo a los problemas de la retinopatía, sino que incluyan también el resto de morbididades de los problemas visuales cerebrales, estrabismo, discapacidad visual cerebral y déficit de atención en estos niños. Cada país debe reforzar la parte de salud visual enfocada en la prevención y unificar criterios mediante consensos de mesas de trabajos de objetivos, estrategias y líneas de acción de los programas basados en los indicadores correspondientes.



Figura 8. Políticas en salud pública en El Salvador.

El Salvador cuenta con un comité de prevención de salud visual desde el 14 de septiembre de 2014, el comité Visión 2020, conformado por varias instituciones nacionales y semiprivadas, los ministerios de Salud y Educación, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organizaciones No Gubernamentales de Salud (ONGS), que reportan cifras del año 2010, en las cuales el 55.9% corresponde a problemas visuales, de las cuales el 74.6% son debidas a causas prevenibles que incluyen catarata, retinopatía y vicios refractivos. Respecto a la iniciativa global Visión 2020, que significa gozar del derecho a la visión y eliminar todos los casos de invalidez visual prevenible para el año 2020, incluye por supuesto la premura por resolver la detección de problemas visuales en la niñez y establecer programas de rehabilitación en caso de discapacidad visual a causa de la ROP (Fig. 8).

En diversos trabajos sobre campañas nacionales se ha demostrado la necesidad de intervenciones costo-eficaces y permanentes para un diagnóstico temprano de discapacidad visual³⁰. En México se han implementado anualmente campañas de detección visual, a las que se han unido 13 países latinoamericanos, con una gran diversidad en la esfera socioeconómica, por lo que es una muestra representativa interesante de las necesidades poblacionales de nuestros pueblos. En estas campañas a población abierta se han registrado edades de revisión en los niños tardías, alrededor de a los 6 años, lo cual no sólo dificulta la respuesta al tratamiento, sino que además aumenta el gasto al establecerse un daño mayor comparado al requerido si se lograra una detección más temprana. Las cifras de adolescentes con defectos visuales resultan importantes, porque tienen un efecto directo en su rendimiento escolar; además, la persistencia de la discapacidad visual en la edad adulta disminuirá sus oportunidades laborales. Sumado a los problemas visuales iniciales, el nacimiento prematuro favorece la asociación de morbilidad sistémica, especialmente neurológica, por lo que debe insistirse en una rehabilitación integral y continua que vigile el buen desarrollo ulterior de la persona³¹ (Fig. 9).

Se estima que hasta el 60% de los niños ciegos por ROP viven en Latinoamérica, lo que sugiere que el riesgo permanece aun en pacientes con peso al nacer mayor y edades gestacionales más avanzadas que en los países de altos ingresos. A causa de estos resultados ha sido necesario modificar los lineamientos de tamizaje para poder garantizar la detección de neonatos en riesgo de ceguera^{32,33}.



Figura 9. Póster para información general sobre la ambliopía.

Consideramos que en las estrategias de salud en discapacidad visual deben incluirse diversos puntos, todos importantes, como: información clara y permanente a la población, facilitar el acceso al servicio médico de primer nivel de atención, capacitación del mismo para el diagnóstico oportuno, revisión oftalmológica periódica y estricta bajo registro del documento de vacunación durante el desarrollo y crecimiento del niño, favorecer la atención temprana de los grupos vulnerables –como niños prematuros o personas con daño neurológico–, programas permanentes de detección visual temprana que abarquen a la población sin servicios de salud, y actualización médica continua en discapacidad visual a los profesionales oftalmólogos, médicos familiares, médicos de salud pública, neonatólogos, neuropediatras y pediatras.

También es importante establecer rutas para una permanente comunicación con los líderes de la salud, médicos y no médicos, que permitan una mejor regulación de las normas de salud y que, a través de su vigilancia y aplicación, demuestren su eficacia o bien su modificación.

Evidentemente, las acciones en ambliopía no han demostrado obtener logros que disminuyan dramáticamente las cifras de discapacidad visual, lo cual nos obliga a establecer nuevos planteamientos, acuerdos y normas.

LOS CINCO PRINCIPIOS DE LA REHABILITACIÓN VISOMOTORA DEL NIÑO PREMATURO

- Deben corregirse todos los defectos refractivos.
- Favorecer los mecanismos de atención y respuesta.
- Establecer estimulación sensorial múltiple.
- Tratamiento temprano de la ambliopía, estrabismo y nistagmo.
- Favorecer la binocularidad en la medida de lo posible.

1. Wirth M, Naud A, Schmitt E, Clerc-Urmès I, Hascoet JM. Visual Maturation at Term Equivalent Age in Very Premature Infants According to Factors Influencing Its Development. *Front Physiol.* 2018;9:1649.
2. Orozco-Gómez LP, Hernández-Salazar L, Moguel-Ancheita S, Ramírez-Moreno MA, Morales-Cruz MV. Láser-ranibizumab para tratar retinopatía del prematuro en estadio umbral-preumbral. Tres años de experiencia. *Cir Cir.* 2011;79:225-32.
3. Moguel-Ancheita S. Campaña de detección de ambliopía y estrabismo. México 2016. *Rev Mex Oftalmol.* 2018;92(1):18-25.
4. Martín MBC, Santos-Lozano A, Martín-Hernández J, et al. Cerebral versus Ocular Visual Impairment: The Impact on Developmental Neuroplasticity. *Frontiers Psychol.* 2016;7:1-9.
5. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, et al. Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics.* 2007;120:785-92.
6. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, et al. Severity of Neonatal Retinopathy of Prematurity Is Predictive of Neurodevelopmental Functional Outcome at Age 5.5 Years. *Pediatrics.* 2000;106:998-1005.
7. Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, et al. Educational and Social Competencies at 8 Years in Children With Threshold Retinopathy of Prematurity in the CRYO-ROP Multicenter Study. *Pediatrics.* 2004;113(4):790-9.
8. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye.* 2007;21:1254-60.
9. Naud A, Schmitt E, Wirth M, Hascoet JM. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170797.
10. Kersbergen KJ, de Vries LS, Groenendaal F, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. *J Pediatr.* 2015;167(2):260-8.
11. Holmström G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10-year-old premature children: a population-based study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006;43(6):346-52.
12. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2018;62:77-119.
13. Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(3):329-33.
14. Theng JT, Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Med J.* 2000;41(8):393-7.
15. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):228.
16. Heidary F, Gharebaghi R. Outcomes of Retinopathy of Prematurity. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2016;5(4):112-4.
17. Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N, Colak E. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. *Strabismus.* 2014;22(2):68-73.
18. VanderVeen DK, Coats DK, Dobson V, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):766-73.
19. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS.* 2011;15(6):536-40.
20. Ziyhan S, Öztürk V, Yabas-Kızıloglu Ö, Çiftçi F. Myopia, visual acuity and strabismus in the long term following treatment of retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr.* 2014;56(5):518-23.
21. Bugié C. Centros de desarrollo infantil y atención temprana. *Rev Neurol.* 2002;34(Supl 1):S143-8.
22. Doménech J, García-Aymerich V, Juste J, Ortiz A. Rehabilitación motora. *Rev Neurol.* 2002;34(Supl 1):S148-50.
23. Murat A, Mulas F, Hernández S. Bases neurobiológicas del desarrollo. *Rev Neurol.* 2003;36(Supl 1):S122-8.
24. Vidal-Pineda R, Pérez-García NR, Hernández-Quezada CA. Terapia Visual en Niños con Retraso Psicomotor. *Rev Mex Oftalmol.* 2009;83(2):95-9.
25. Dunn W. La teoría de la integración sensorial. Manual del perfil Sensorial 2. España: Pearson; 2016. p. 3-4.
26. Bertscha M, Floyd M, Kehoe T, Pfeiffer W, Dracka AV. The clinical evaluation of infantile nystagmus: What to do first and why. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(1):22-33.
27. Mallipatna A, Vinekar A, Jayadev Ch, et al. The use of handheld spectral domain optical coherence tomography in pediatric ophthalmology practice: Our experience of 975 infants and children. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(7):586-93.
28. Osborne D, Theodorou M, Lee H, et al. Supranuclear eye movements and nystagmus in children: A review of the literature and guide to clinical examination, interpretation of findings and age-appropriate norms. *Eye (Lond).* 2019;33(2):261-73.
29. Jasso-Gutiérrez L. ¿Habrá en el futuro un mayor número acumulado de individuos con secuelas neurológicas por haber nacido prematuros? *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008;65:327-30.
30. Carlton J, Karnon J, Czoski-Murray C, Smith KJ, Marr J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening programmes for amblyopia and strabismus in children up to the age of 4-5 years: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(25):iii, xi-194.
31. Moguel-Ancheita S. Campaña de detección de ambliopía y estrabismo. México 2016. *Rev Mex Oftalmol.* 2018;92(1):14-21.
32. Gilbert C, Fielder A, Gordello L, 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.* 2005;115:518-25.
33. Gunay M, Celik G, Tuten A, et al. Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weight above 1500 Grams at a Referral Center in Turkey. *PLoS One.* 2016;11(8):1-10.

Prevención de la retinopatía del prematuro: rol del cuidado de enfermería

ANA QUIROGA Y NORMA ERPEN

INTRODUCCIÓN

Los enfermeros neonatales altamente capacitados juegan un rol central como parte del equipo multidisciplinario neonatal que cuida de los recién nacidos prematuros. Enfermería puede ayudar a prevenir la retinopatía del prematuro (ROP) mediante la reducción de los factores de riesgo y la calidad del cuidado cotidiano brindado¹.

La correcta utilización del oxígeno y su monitorización, para mantener niveles de PaO_2 en sangre dentro de los límites normales, es esencial para la prevención de esta enfermedad, así como los cuidados que permiten mantener la estabilidad en los requerimientos respiratorios, como la termorregulación y el cuidado del neurodesarrollo, que incluye el dolor.

Existen otros factores que también contribuyen a aumentar el riesgo, como la sepsis, las transfusiones y la correcta nutrición, relacionados de forma directa con la calidad del cuidado de enfermería.

En este capítulo describiremos cuál es la correcta utilización del oxígeno como estrategia fundamental de prevención de la ROP y su monitorización.

OXIGENOTERAPIA

Independientemente del nivel de criticidad del paciente y del método elegido para la administración del oxígeno, el objetivo de la oxigenoterapia es brindar la cantidad suficiente de oxígeno a los tejidos para sus necesidades metabólicas y mantener una PaO_2 dentro de los valores normales para la enfermedad tratada.

Es necesario entender que el oxígeno es un fármaco que se presenta como gas medicinal líquido para inhalación y que se acondiciona en recipientes fijos de distintas capacidades. El tratamiento con oxígeno en los recién nacidos, independientemente del método de administración, está indicado para tratar la hipoxemia (disminución de la PaO_2 arterial) y la hipoxia celular (déficit de oxígeno en los tejidos), compensándolas mediante el aumento de la fracción de oxígeno inspirado.

La forma de controlar la cantidad de oxígeno en sangre es mediante la monitorización con oximetría de pulso, que nos permite conocer qué porcentaje de la hemoglobina está saturada con oxígeno. Mantenerla en los límites recomendados nos garantiza evitar la hiperoxia en los recién nacidos.

Administración de oxígeno

Para lograr una correcta oxigenoterapia, el oxígeno debe administrarse cumpliendo determinadas condiciones y siguiendo el mismo criterio en la sala de recepción en el parto, durante el traslado y en la internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Evitar la hiperoxia es beneficioso también para otras condiciones, además de para la ROP, como la displasia broncopulmonar y la leucomalacia periventricular. A esto se suma que el estrés oxidativo influye en la apoptosis y el crecimiento celular².

Para ello es fundamental contar con el equipamiento y los insumos necesarios en todos los sectores donde existe la posibilidad de administrar oxígeno a un recién nacido. Éstos son:

- Poliductos que tengan salidas de oxígeno y aire comprimido suficientes (dos de cada uno por unidad de paciente), y estén equipados con flujímetros de aire y oxígeno de alto y bajo flujo (1, 3 y 15 l).
- Mezclador (Blender).
- Calentador/humidificador.
- Oxímetro ambiental.
- Dispositivos específicos según el método con el cual se administrará el oxígeno y adecuados al tamaño del recién nacido.

Mezcla de los gases

La primera condición es que el oxígeno no debe administrarse en forma pura. La mezcla de los gases (oxígeno más aire comprimido) debe hacerse idealmente a través del mezclador, el cual proporciona mayor seguridad y permite establecer el porcentaje de oxígeno a administrar por medio de una perilla específica. Si no hay mezclador, siempre conviene realizar la mezcla con tubo en forma de «Y» y utilizando los litros de gases necesarios, tanto de oxígeno como de aire, según la dosis requerida y midiendo la FiO_2 con un oxímetro ambiental. El único método que utiliza el oxígeno puro es la cánula nasal de bajo flujo (bigotera), debido a que se suministra en cantidades muy pequeñas, utilizando flujímetros de 1 o 3 l.

Calentado y humidificado

La segunda condición es que el oxígeno debe suministrarse calentado y humidificado. El oxígeno frío y seco produce alteraciones en el aparato respiratorio (deshidratación de las mucosas, disminución de la actividad ciliar, atelectasias, etc.) y alteraciones histopatológicas (como destrucción de cilios, necrosis del epitelio, etc.). Dependiendo del calor de los gases inspirados, habrá pérdida o ganancia de calor; y según el grado de humidificación, habrá pérdida o ganancia de líquidos; aspectos importantes que se relacionan con la termorregulación y las pérdidas insensibles de agua. Cuando el calor y la humedad son adecuados, las secreciones se fluidifican, lo que facilita el procedimiento de aspiración y disminuye la necesidad de instilar con solución fisiológica. La única excepción es el uso de cánula de bajo flujo.

Dosis controlada

Siempre debemos conocer el porcentaje de oxígeno suministrado y poder relacionarlo con los valores de saturación obtenidos en cualquiera de las modalidades empleadas, sobre todo cuando se realiza la mezcla con tubo en «Y», en un paciente con cánula de bajo flujo que presenta valores altos de saturación o si dudamos del funcionamiento del equipo utilizado o de los reguladores de flujo.

Monitoreo

Todo paciente que recibe oxígeno suplementario, sin importar el método empleado, debe tener conectado un oxímetro de pulso de forma continua con protocolo de límites de saturación establecidos según las recomendaciones vigentes. Es fundamental que desde la recepción del recién nacido se cumpla con las recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno y se recuerde:

- Aceptar como valores normales de saturación entre 89 y 94%.
- Colocar como alarma mínima y máxima del oxímetro de pulso entre 88 y 95%.

Para comprender la importancia de mantener la saturación dentro del rango recomendado, es necesario recordar que la PaO_2 es diferente a la SpO_2 ; si la saturación supera los límites establecidos en las recomendaciones, el paciente queda expuesto a hiperoxia con valores desconocidos de oxígeno disuelto en sangre, lo que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar ROP. La alarma máxima sólo puede ser liberada cuando la FiO_2 es igual al 21%, mientras que la mínima estará siempre en 88%, y no menos de ese límite, a fin de detectar precozmente cuadros de hipoxia.

El uso correcto del saturómetro en recepción comprende: a) tener encendido el equipo sin conectar el sensor al cable-paciente, b) colocar el sensor en la muñeca o mano derecha (sitio preductal) y c) conectar el cable al paciente.

Los valores de referencia para la saturación de oxígeno, según el tiempo de vida y la saturación de oxígeno, son:

- A los 3 min de vida de saturación del 70 al 75%.
- A los 5 min de vida de saturación del 80 al 85%.
- A los 10 min de vida de saturación del 90 al 95%.

En los nacidos prematuros, se sugiere iniciar la reanimación en la sala de partos empleando ventilación a presión positiva con niveles bajos de oxígeno (entre el 30 y 50%) y monitorear la saturación de oxígeno en todo momento³.

Registros

Los registros deben ser claros y estar completos desde la sala de recepción y en todas las etapas del tratamiento de oxigenoterapia. En caso de reanimación en el momento del nacimiento, es fundamental registrar la FiO_2 administrada y los valores de saturación, los cuales deben ser transmitidos de forma clara a la UCIN. Durante la internación, conviene usar una planilla de oxigenoterapia en la que se registren la modalidad de administración, los parámetros, la FiO_2 y la saturación, y se mantengan actualizados los valores y los cambios introducidos. Después de la aspiración, se registran las características de las secreciones, los eventos durante el procedimiento y las modificaciones si fueron necesarias. Cuando se extrae la muestra para el estado ácido-base, deben quedar registrados los parámetros en el momento de la extracción y luego las modificaciones requeridas según el resultado del estudio. Diariamente, en la historia clínica debe quedar registrado el tratamiento respiratorio y la evolución del paciente. La calidad de los registros permitirá una mejor evaluación y facilitará la toma de decisiones.

Evaluación del proceso de oxigenoterapia

Es fundamental evaluar periódicamente todas las etapas del proceso con el objetivo de identificar los problemas, establecer las metas, decidir las estrategias de mejora, implementar las acciones y evaluar nuevamente los resultados obtenidos.

Recursos humanos y comunicación

Para disminuir la incidencia de la ROP es necesario promover un cambio de cultura en las UCIN, a través de procesos educativos y el uso de guías relacionadas con la administración y la monitorización del oxígeno. Los profesionales que cuidan a los bebés deben adquirir y mantener actualizados los conocimientos para brindar la mejor calidad en la atención de estos pacientes. En la práctica diaria es fundamental la comunicación fluida entre todos los integrantes del equipo y una actitud positiva y precoz frente a los cambios que se produzcan como resultado de la evidencia científica. Uno de los errores más frecuente en el monitoreo son los límites establecidos en las alarmas de saturación, sobre todo en la alarma máxima. Un adecuado control en el momento del pase de guardia y una buena comunicación contribuyen a disminuir este error.

RECOMENDACIONES

- Recordar que el oxígeno es un fármaco peligroso que debe administrarse sólo cuando es necesario y siempre de forma controlada, con el mismo criterio en la recepción, el traslado y la UCIN.
- Respetar los principios básicos de administración de oxígeno: mezclado, calentado, humidificado, controlado y monitoreado.

- Sala de recepción del recién nacido (RN): equipada con mezclador de gases, oxímetro de pulso y bolsa de reanimación completa. Reanimar según las recomendaciones vigentes de FiO_2 y saturación.
- Todos los RN que reciben oxígeno suplementario deben tener un monitoreo adecuado de oxígeno.
- Deben respetarse los valores de SpO_2 : 89-94%.
- Mantener siempre las alarmas programadas: 88-95%.
- Incorporar el hábito de revisar las tendencias del oxímetro de pulso.
- Recordar que el oxímetro de pulso no detecta la hiperoxia, sólo nos muestra la SpO_2 , que es diferente a la PaO_2 .
- Las indicaciones médicas sobre la concentración de oxígeno a administrar deben indicar la FiO_2 necesaria para mantener la saturación entre 89 y 94%.
- Enfermería debe tener autonomía para cambiar la FiO_2 frente a episodios de hiperoxia/hipoxia, pero siempre registrando el cambio y avisando después al médico de cabecera/guardia.
- Existencia de una planilla de oxigenoterapia en la UCIN con registros actualizados de la modalidad utilizada, los parámetros, la saturación, estado ácido base (EAB), las modificaciones y la respuesta del paciente al cambio, etc.
- La información en la historia clínica debe estar completa y reflejar adecuadamente todo el proceso de oxigenoterapia desde la sala de recepción hasta la baja complejidad.
- Mantener una comunicación fluida entre la sala de recepción a través de información escrita y verbal.
- Durante los pases de guardia de enfermería y médicos, los valores de saturación y alarmas programadas en los pacientes que reciben oxígeno suplementario deben ser informados y controlados en todos los turnos y sectores.
- Mantener cartelera informativa en lugares visibles y material bibliográfico actualizado accesible para el personal del área.
- Existencia y cumplimiento de un protocolo de saturación durante los procedimientos quirúrgicos.
- Evaluar periódicamente cómo administramos el oxígeno con el objetivo de identificar los problemas, establecer metas, implementar acciones y evaluar los resultados obtenidos.
- No descuidar el monitoreo en los pacientes de mayor peso o que reciben oxígeno por métodos menos complejos, como por cánula nasal (casos inusuales: prematuros de más de 1,500 g y/o de más de 33 semanas de edad gestacional).
- La ROP es un indicador de la calidad de atención.
- El buen cuidado impacta no sólo en la ROP, sino también en la calidad de los resultados de la atención neonatal.
- Los profesionales que cuidan a los bebés deben recibir una actualización continua y tener una comunicación fluida y una actitud positiva frente a los cambios.

OTROS CUIDADOS QUE CONTRIBUYEN A LA PREVENCIÓN

En la tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo para el desarrollo de la ROP³.

Si bien los mayores riesgos identificados son el peso al nacer, la edad gestacional y el uso de oxigenoterapia, enfermería tiene un rol fundamental en la reducción de otros como la sepsis, la disminución de necesidad de transfusiones, la correcta alimentación y la disminución del estrés y el dolor.

El artículo de Kalyan y Moxon⁴ describe las cinco dimensiones del rol de enfermería (conocimiento especializado, abogacía clínica, gestión de los servicios, liderazgo y mentoría) y cómo se relacionan con la prevención y el manejo de la ROP. Considerando estas cinco dimensiones del cuidado de enfermería en los factores de riesgo, como el uso del oxígeno, las infecciones, la ganancia de peso, y la necesidad de transfusiones pueden ser reducidos así como brindar un cuidado adecuado en relación al neurodesarrollo y tratamiento del dolor.

¿Cuáles son los cuidados de estos otros factores de riesgo?

- Control de las infecciones: considerar la inmadurez inmunológica de los recién nacidos pretérminos (RNPT) y extremar las medidas para prevenir las infecciones asociadas al cuidado de la salud:

Tabla 1. Resumen de los factores de riesgo de ROP significativos

Factores de riesgo	Comentarios
Peso al nacer y edad gestacional	Peso al nacer < 1,500 g y/o edad gestacional ≤ 32 semanas Edad gestacional entre 33 y 36 semanas de cualquier peso al nacer con factores de riesgo asociados (casos inusuales)
Oxigenoterapia	En cualquier circunstancia y por cualquier método
RCIU	Relación peso al nacer y edad gestacional < p10
RCEU	
Transfusiones	
EPO	Administración temprana (< 8 días)
Sepsis	

PN: peso al nacer; EG: edad gestacional; Ci: casos inusuales; RCIU: retardo de crecimiento intrauterino; RCEU: retardo de crecimiento extrauterino; EPO: eritropoyetina.

extremar y vigilar la adherencia al lavado de manos, mantener una técnica aséptica en los procedimientos invasivos y corroborar la necesidad de su utilización, mantener la integridad de la piel, evitar compartir elementos entre pacientes, correcta eliminación de los elementos contaminados, vigilancia en el uso de los antibióticos, correcta preparación de la medicación y el fraccionamiento de la leche materna y/o fórmula, y vigilancia epidemiológica de la unidad, entre otros factores.

- La correcta nutrición es esencial para el crecimiento de los RNPT, y la leche materna es la mejor opción para lograr este objetivo y también para prevenir la ROP y las infecciones, considerando también el resto de beneficios que posee. En consecuencia, se requiere orientación y educación a las madres, favorecer el espacio para la extracción y el almacenamiento de la leche, considerar todos los aspectos que favorecen tanto la alimentación enteral mínima como la alimentación por sonda nasogástrica y la transición de sonda a succión.
- Mantener al recién nacido en su ambiente térmico neutro le permite no tener que consumir oxígeno para regular la temperatura y, por lo tanto, no tener alteraciones en el requerimiento del mismo. Los cuidados liderados por enfermería para el logro de este objetivo son: prevenir la hipotermia/hipertermia desde la sala de partos, utilizar correctamente las incubadoras y humedad en los de menor edad gestacional, y fomentar el cuidado piel a piel estimulando la presencia continua de la madre (o el padre) en la unidad.
- El cuidado para el neurodesarrollo y la prevención del dolor también inciden en el consumo de oxígeno, ya que un paciente estresado o con dolor aumenta sus variables vitales y fluctuaciones en el requerimiento de soporte respiratorio. Intentar evitar el dolor con cuidados farmacológicos y no farmacológicos, e implementar medidas para el logro de la organización del sistema nervioso autónomo y motor en los prematuros, para que de esa manera puedan dormir (respetar el sueño es una de las medidas básicas del cuidado para el neurodesarrollo), deben ser una constante del cuidado de enfermería.
- Evitar las transfusiones y la anemia, especialmente teniendo en cuenta la cantidad de sangre extraída, corroborar la necesidad de las extracciones a realizar, contabilizarlas en el balance de ingresos y egresos, e informar.

REVISIÓN OFTALMOLÓGICA

Todos los recién nacidos de riesgo requieren ser revisados por un oftalmólogo mediante oftalmoscopia binocular indirecta y siguiendo las recomendaciones vigentes para cada país o región; pero hay que

tener en cuenta que este examen causa estrés y dolor, y puede estar asociado a efectos fisiológicos adversos, incluyendo apnea. El uso de anestésico tópico, succión no nutritiva, envoltura de contención y sucrosa ayudan a disminuir el discomfort⁵.

Si bien es un procedimiento de bajo riesgo, puede tener efectos a corto plazo en las funciones cardíacas o respiratorias del recién nacido. Por lo tanto, el examen debe ser lo más corto posible y hay que tomar precauciones para asegurarse de que cualquier situación de emergencia podrá ser resuelta de forma rápida y efectiva⁶.

Preparación del paciente

- Tener preparado el equipo de emergencia previo al examen.
- Explicar a los padres el procedimiento y garantizar la privacidad del paciente.
- Tener indicación médica para la administración de gotas oftálmicas y realización del examen.
- Lavarse las manos.
- Aplicar las gotas oftálmicas según indicación 30 min antes del examen.
- Garantizar la esterilidad de los instrumentos utilizados para el examen.
- Conectar al paciente (si no estuviera previamente) al oxímetro de pulso y registrar la línea de base de frecuencia cardíaca y saturación antes de comenzar el procedimiento.
- Antes del procedimiento, brindar envoltura de contención y sostener al bebé de forma segura y suave.
- Chequear que las pupilas estén dilatadas.
- Administrar sucrosa al 24% si está indicado.

Cuidados durante el procedimiento

- Asistir, según las necesidades, durante el procedimiento, colocación de anestesia local e inserción del separador.
- Mantener al paciente en posición.
- Garantizar el envío del equipamiento a esterilización.
- Lavarse las manos.
- Registrar el procedimiento y la valoración de tolerancia al mismo, así como la hora y la fecha del procedimiento.
- Explicar a los padres cómo fue la tolerancia de su hijo al procedimiento.

CONCLUSIONES

Según la Asociación de Enfermeras Neonatales de EE.UU., las enfermeras neonatales deben tener como expectativa hacer una diferencia en la vida de los recién nacidos y sus familias. Posiblemente es lo que les transmitan las familias que han ayudado a tratar. De muchas maneras, enfermería neonatal es la voz de los pacientes más pequeños y enfermos.

En este capítulo hemos resumido el rol protagónico que enfermería tiene en la prevención de esta morbilidad asociada a la prematurez (evitable en la mayoría de los casos) y que tendrá un alto impacto en la vida futura de nuestros pacientes y sus familias.

Es imposible desestimar la enorme contribución como parte del equipo de salud que hace enfermería a la recuperación y prevención de daño en los recién nacidos prematuros en las unidades de neonatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quiroga A, Moxon S. Preventing sight-threatening ROP: the role of nurses in reducing the risk. *Community Eye Health*. 2017;30(99):53-4.
2. Sola A, Chow L, Rogido M. [Retinopathy of prematurity and oxygen therapy: a changing relationship]. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(1):48-63.

3. Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP). Buenos Aires, Ministerio de Salud; 2016.
4. Kaylan G, Moxon S. The Role of Neonatal Nurses in the Prevention of Retinopathy of Prematurity. *Indian Pediatr.* 2016;53 Suppl 2:S143-50.
5. Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health.* 2016;21(2):101-8.
6. Keegan M. Nursing Practice Committee Standard Operating Procedure for Eye Examination for Retinopathy of Prematurity (ROP) Out Patients Department (OPD). Revisado en agosto de 2013.

