

# Láser-ranibizumab para tratar retinopatía del prematuro en estadio umbral-preumbral. Tres años de experiencia

Luis Porfirio Orozco-Gómez,\* Leonor Hernández-Salazar,\*\* Silvia Moguel-Ancheita,\*\*\*  
María Adela Ramírez-Moreno, & María Verónica Morales-Cruz<sup>&</sup>

## Resumen

**Introducción:** El análisis del *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative* indicó 55.2% de resultados no favorables con el uso de láser en la zona 1 para tratar retinopatía del prematuro, lo que obliga a estudiar nuevas opciones terapéuticas. Objetivo: evaluar la eficacia de la terapia combinada láser-ranibizumab en pacientes prematuros con enfermedad umbral, preumbral y “plus”, así como alteraciones en el desarrollo infantil.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, experimental, longitudinal y abierto en niños prematuros menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 g con retinopatía en estadios umbral, preumbral o “plus”. Fueron tratados con láser de diodo y 0.3 ml de ranibizumab intravítreo. Se analizó la respuesta al tratamiento y el desarrollo infantil con la escala de Bayley.

**Resultados:** Fueron tratados 34 ojos de 17 pacientes. La edad de gestación fue de  $29.9 \pm 2.6$  semanas y el peso al nacimiento de  $1120 \pm 253$  g. El análisis estadístico demostró mayor relación entre severidad de retinopatía y semanas de gestación y mayor posibilidad de desarrollar enfermedad umbral o preumbral con 29.4 semanas de gestación o peso de 1204 g. La escala de Bayley demostró desarrollo normal en 23.5%, retraso global en 23.5%, retraso psicomotriz pero mental normal en 29.4% y retraso en desarrollo mental pero psicomotriz normal en 23.5%. Hubo regresión de la retinopatía en todos los pacientes; se observó persistencia de la tortuosidad vascular (17.6%) sin dilatación vascular y desarrollo de membranas vítreas (11.7%).

**Conclusiones:** El tratamiento láser-ranibizumab permite mayor control de la retinopatía en estadios umbral, preumbral y enfermedad “plus”.

**Palabras clave:** Retinopatía, premadurez, ranibizumab, láser.

## Abstract

**Background:** The “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative” reported a failure rate of 55.2% using laser in zone 1 for treatment of retinopathy of prematurity (ROP). We need to offer better alternatives for those patients. We undertook this study to evaluate the efficacy of combined laser-ranibizumab therapy for ROP with threshold-prethreshold and “plus disease” and to study development of the newborn.

**Methods:** This is a prospective, experimental, longitudinal and open study including newborns of either <32 weeks of gestation or with a birth weight <1500 g, with threshold-prethreshold retinopathy or “plus” disease. The effect of treatment was analyzed and development of the newborn was determined.

**Results:** We studied 34 eyes of 17 patients. Age at birth was  $29.9 \pm 2.6$  weeks. Birth weight was  $1,120 \pm 253$  g. The statistics demonstrated an important relationship between severity of retinopathy and early birth age, along with a high probability of threshold-prethreshold disease at 29.4 weeks of age or 1204 g birth weight. The Bayley scale reported normal development in 23.5% of cases, global retardation in 23.5%, psychomotor retardation but normal mental behavior in 29.4%, and mental retardation but normal psychomotor development in 23.5%. We demonstrated regression of retinopathy in all cases. Persistence of vascular tortuosity was present in 17.6% of cases without vascular dilatation, and vitreous membrane development was demonstrated in 11.7% of patients.

**Conclusions:** Laser-ranibizumab treatment has allowed a better control of retinopathy for threshold-prethreshold and “plus” disease in this group of patients.

**Key words:** Retinopathy, prematurity, ranibizumab, laser.

\* Servicio de Oftalmología.

\*\* Departamento de Retina.

\*\*\* Departamento de Estrabismo.

& Servicio de Neonatología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México, D. F.

### Correspondencia:

Luis Porfirio Orozco-Gómez.

San Francisco 1626-605, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, 03229 México, D. F.

Tel/fax: (55) 5335 0176.

E-mail: luisporozco@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 16-06-2010

Aceptado para publicación: 11-08-2010

## Introducción

La retinopatía del prematuro es la proliferación anormal de vasos sanguíneos retinianos que puede aparecer en algunos recién nacidos prematuros;<sup>1-4</sup> la fisiopatología de dicho padecimiento no está completamente definida, sin embargo, se ha postulado que la hiperoxia y otros factores causan lesión del endotelio de los vasos retinianos; además, se considera que el óxido nítrico y el factor de crecimiento vascular endotelial desempeñan un papel muy importante en la angiogénesis patológica en la fase proliferativa de la retinopatía del prematuro.<sup>5</sup>

Una vez que el daño capilar se establece se forman comunicaciones arteriovenosas en la unión entre retina vascular-avascular en un intento por mejorar la circulación en la retina isquémica (generalmente la más periférica); cuando estas comunicaciones vasculares crecen se denominan proliferaciones vasculares y constituyen la característica más trascendental para indicar que la retinopatía se encuentra en estadio umbral o preumbral; además, puede incrementarse la dilatación y la tortuosidad vascular en al menos dos cuadrantes en el polo posterior de la retina, proceso que se denomina “enfermedad plus”. Si no se trata en esta fase, la enfermedad puede evolucionar a desprendimiento de retina y a ceguera.<sup>6</sup>

El tratamiento aprobado para esta etapa según el estudio ETROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*) es la aplicación de láser de diodo en cualquiera de sus modalidades (transescleral o transpupilar) en las zonas de la retina avascular, con una separación entre cada disparo de láser de aproximadamente 0.5 a 1.0 quemadura, cubriendo toda la retina isquémica para evitar la secreción de factor de crecimiento vascular endotelial y, por consiguiente, la evolución a estadios más avanzados de la retinopatía. Sin embargo, no se tiene control sobre el factor de crecimiento vascular endotelial secretado previamente al tratamiento con láser.<sup>7,8</sup>

En la búsqueda de alternativas para bloquear este factor neoproliferativo se ha sugerido el uso de antiangiogénicos. El ranibizumab es un aptámero de un anticuerpo monoclonal que actúa directamente sobre todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial humano; si bien fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en junio de 2006 para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad en su variedad húmeda, se están efectuando múltiples estudios multicéntricos en otras patologías proliferativas oculares como la retinopatía diabética y las oclusiones venosas con excelentes resultados anatómicos y funcionales, ya que limita el crecimiento de vasos anómalos sin afectación de los vasos normales; su aplicación es local a través de una inyección intravítreas a 3 o 3.5 mm del limbo corneoescelral y no se han descrito complicaciones sistémicas ni locales por su uso intraocular; la dosis aprobada es de 0.5 mg en 0.05 ml.<sup>9</sup>

Las complicaciones por la aplicación del láser transpupilar son menores a las de la aplicación de crioterapia en estos pacientes, ya que existe menor trauma al ojo porque la manipulación ocular es menor, además, es más efectivo para el tratamiento de retinopatía en zona I o II. Entre las complicaciones de la crioterapia se han mencionado la quemadura directa a la córnea, la formación de catarata, las hemorragias intrarretinianas y el desarrollo de miopía y estrabismo a largo plazo.<sup>10-12</sup>

La retinopatía del prematuro es una de las principales causas de ceguera en los países en desarrollo. En un estudio publicado en 2006 de prevalencia de retinopatía del prematuro en México se registró 10.61% de niños con retinopatía, de los cuales 2.72% desarrolló estadio umbral, en el que se requiere tratamiento. Dado que el láser y la crioterapia llevan destrucción del tejido isquémico productor del factor proliferativo, sería ideal la prevención de la neovascularización y permitir el desarrollo vascular normal en la periferia de la retina.<sup>13,14</sup>

La presente investigación estuvo encaminada a evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación conjunta de láser transpupilar con el antifactor de crecimiento vascular endotelial para la detención de la evolución de la retinopatía del prematuro en estadios umbral, preumbral y enfermedad “plus”.

## Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal y abierto realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, con población socioeconómica media y media baja, realizado del 1 de enero de 2007 al 1 de enero de 2010. El estudio fue aplicado a pacientes recién nacidos prematuros de los Servicios de Terapia Intensiva e Intermedia Neonatal. A las cuatro semanas de vida extrauterina fueron revisados todos los pacientes prematuros de menos de 32 semanas de gestación o menores de 1500 g. La exploración fundoscópica fue siempre evaluada por dos médicos retinólogos del Servicio de Oftalmología, y asistidos por médicos residentes de oftalmología para la detección de retinopatía del prematuro. Fueron incluidos los niños diagnosticados en estadio umbral, preumbral o con enfermedad “plus”.

Para la revisión retiniana, el equipo de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología aplicó previamente una combinación de tropicamida/fenilefrina (0.8-0.5 g/100 ml), una gota cada 15 minutos por tres dosis para la dilatación pupilar. Antes de la revisión se agregó un anes-

tésico en gotas (tetracaína). Se usó un blefaróstato pediátrico y una lupa de 28 dioptras prismáticas con oftalmoscopio indirecto; para la revisión de la zona III (de acuerdo con la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro) se requirió indentación escleral. Al finalizar la revisión, al paciente se le aplicaron gotas de antibiótico como medida profiláctica (neomicina, polimixina y gramicidina). Durante la exploración, el paciente fue asistido por una enfermera y un médico neonatólogos.

Si la revisión fue positiva para el diagnóstico de retinopatía del prematuro en estadio umbral, preumbral o con enfermedad “plus”, se solicitó la firma del consentimiento informado del padre o tutor y se aclararon dudas acerca del consentimiento.

De requerirse, mediante oftalmoscopia indirecta se aplicó láser diodo de 530 nm con intensidad suficiente para lograr efecto de quemadura y posteriormente la inyección del ranibizumab intravítreo, procedimientos realizados en quirófano bajo sedación administrada por un anestesiólogo (2 mg/kg peso de citrato de fentanil intravenoso como analgésico y 100 mg/kg de midazolam intravenoso o 1 mg/kg peso de propofol intravenoso), previa dilatación pupilar, anestésico tópico (tetracaína) y asepsia y antisepsia de ambas regiones oculares y colocación de blefaróstato pediátrico para aplicación de láser transpupilar de diodo de 810 nm con oftalmoscopio indirecto y lupa asférica de 28 dioptras prismáticas en las zonas de retina isquémica, realizando indentación escleral. Posteriormente se aplicó una inyección intravítreo de 0.03 ml (0.3 mg) de ranibizumab con jeringa de insulina y aguja calibre 30 Ga, a 3 mm del limbo esclerocorneal en el cuadrante temporal superior del ojo (figuras 1A y 1B).

Durante todo el procedimiento quirúrgico se mantuvo asistencia de personal de enfermería quirúrgica y médicos residentes de oftalmología. Se indicó aplicación posoperatoria de clorhidrato de moxifloxacino tópico cada cuatro horas, acetato de prednisolona tópica cada cuatro horas y tropicamida/fenilefrina cada 12 horas por una semana.

La evaluación de los resultados fue realizada cada semana hasta completar seis semanas. La regresión de la retinopatía fue determinada ante la disminución del calibre vascular en el polo posterior y desaparición de las proliferaciones fibrovasculares características del estadio III.

Se expusieron los resultados a análisis de coeficiente de correlación, prueba de Fisher de regresión lineal y pronóstico estadístico de enfermedad. Las variables de peso y semanas de gestación en sus valores propios y el grado de severidad de la retinopatía fueron clasificados en los siguientes niveles: 4 para umbral y enfermedad “preplus”, 3 para umbral y enfermedad “plus”, 2 para enfermedad preumbral y 1 para estadio IV A. La evaluación neurológica de los pacientes fue realizada con la Escala de Desarrollo

Infantil de Bayley, con la cual se valora el desarrollo mental y psicomotor en edad temprana. La prueba consta de tres escalas diferentes: escala mental (aspectos relacionados con el desarrollo cognitivo y la capacidad de comunicarse), escala de psicomotricidad (grado de coordinación corporal y habilidades motrices finas en dedos y manos) y registro del comportamiento (naturaleza de las orientaciones sociales y objetivas hacia el entorno).

Se asignó un valor de gravedad sistémica para determinar el riesgo de salud asociado con la premadurez en una escala de cero a 10; la mayor gravedad estuvo se calificó con cero.

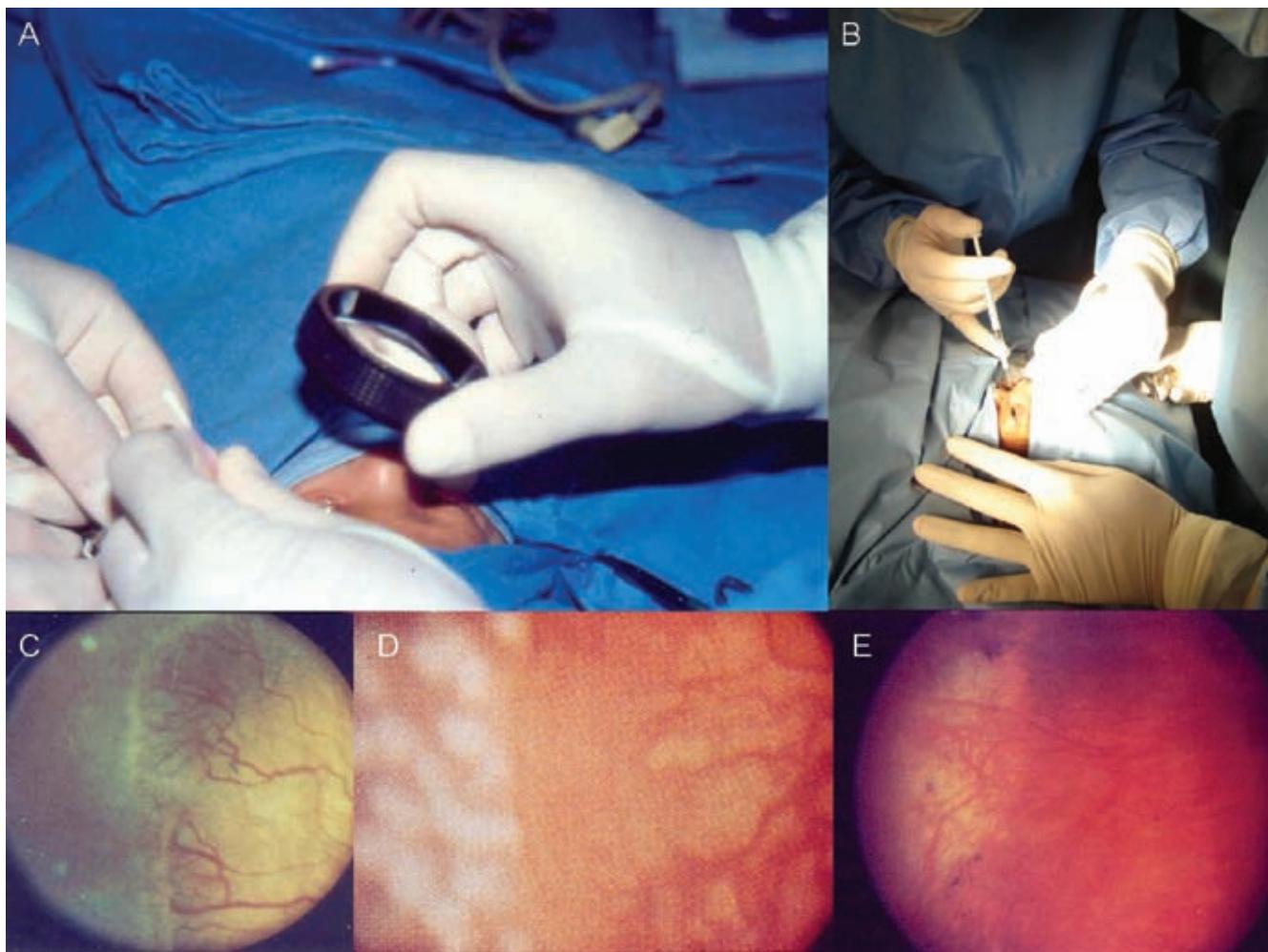
## Resultados

Se diagnosticaron 19 pacientes de los cuales fueron eliminados dos que fallecieron por falla orgánica múltiple. Fueron tratados 34 ojos de 17 pacientes, 12 mujeres (70%) y cinco hombres (30%). La edad de gestación fue de  $29.9 \pm 2.6$  semanas, con rangos de 25 a 35.2. El peso al nacimiento fue de  $1120 \pm 253$  g, con rangos de 547 a 1470. La edad de vida corregida al diagnóstico fue de  $7.2 \pm 2$  semanas, con rango de cuatro a 11 semanas de edad cronológica. El peso al momento del tratamiento fue de  $1840.7 \pm 100$  g, con rangos de 730 a 2210 (cuadro I, figura 2). La edad de los niños al momento de este informe fue de  $19 \pm 8$  meses, con rango de seis a 36.

Todos los pacientes tuvieron retinopatía bilateral; en el figura 2 se muestra el grado de retinopatía; a todos se les aplicó el tratamiento con láser e inyección de ranibizumab en ambos ojos en una sola sesión (figuras 1C, 1D y 1E). Se aplicaron  $537 \pm 159$  disparos de láser en ambos ojos, rango de 321 a 934, con una potencia de  $302 \pm 63$  megavatios, rango de 240 a 500. Se realizó un seguimiento de  $17 \pm 8$  meses, con rango de seis a 36 meses. El defecto refractivo en el ojo derecho fue  $-1.20 \pm 3$  y en el ojo izquierdo de  $-1.05 \pm 3$ ; siete niños fueron miopes, con rango de -9.50 a +1.75 (cuadro II).

No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento ni con los medicamentos.

El análisis estadístico de coeficiente de correlación entre la severidad de la retinopatía del prematuro con las semanas de gestación al nacer fue de 0.07, y con el bajo peso al nacer fue de -0.13. La transformación a Fisher demostró que fue de 0.001 para semanas de gestación y de 2.5 para la variable de bajo peso al nacer, lo que determina estadísticamente una mayor relación entre la severidad de la enfermedad retiniana y las semanas de gestación al nacer. La prueba estadística de pronóstico de regresión lineal para esta muestra demostró una posibilidad de desarrollar una enfermedad umbral a preumbral en prematuros de 29.4 semanas de gestación o un peso de 1204 g (figura 3).



**Figura 1.** A) Aplicación de láser. B) Aplicación de ranibizumab. C) Retinopatía del prematuro preumbral. D) Tratamiento con láser. E) Retinopatía del prematuro postratamiento combinado.

Con la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley se registraron cuatro pacientes con desarrollo global normal (23.5%), cuatro con retraso global del desarrollo (23.5%), cinco con retraso psicomotriz pero con índice de desarrollo mental normal (29.4%) y cuatro con retraso del índice de desarrollo mental pero psicomotriz normal (23.5%). El valor de gravedad sistémica asignado por la comorbilidad relacionada con la premadurez ocurrió en 82% de los pacientes y el promedio fue de  $5.88 \pm 2$ . Las enfermedades fueron las siguientes y pudieron existir más de una: anemia (41%), membrana hialina (35%), sepsis neonatal (29%), displasia broncopulmonar (29%), persistencia de conducto arterioso (24%), hemorragia ventricular (24%), crisis convulsivas (18%), apnea (12%), insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular (12%), hidrocefalia y choque hipovolémico (5.8%); un niño requirió transfusión sanguínea (cuadro II). El coeficiente de correlación resultante fue es-

tadísticamente significativo e indicó mayor lesión retiniana a mayor enfermedad sistémica ( $-0.072$ ) (figura 4).

Al corte del estudio todos los pacientes se encontraron con retina aplicada, con cicatrices de láser en zona II o III, con recuperación del calibre vascular y regresión de la enfermedad; se observó persistencia de tortuosidad vascular en tres pacientes (17.6%) sin dilatación vascular y desarrollo de membranas vítreas en dos (11.7%). Se diagnosticó estrabismo en dos niños (11.7%), que consistió en endotropías de mediano ángulo relacionadas con miopía alta (cuadro III).

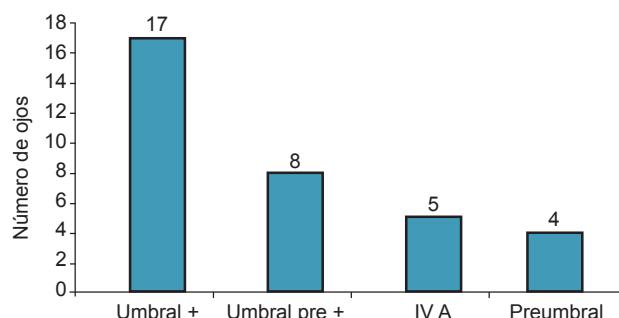
## Discusión

Se ha documentado el uso de antiangiogénicos para la retinopatía de la premadurez, como dosis intravítreas de 1.25 mg de bevacizumab, con la finalidad de bloquear el factor de cre-

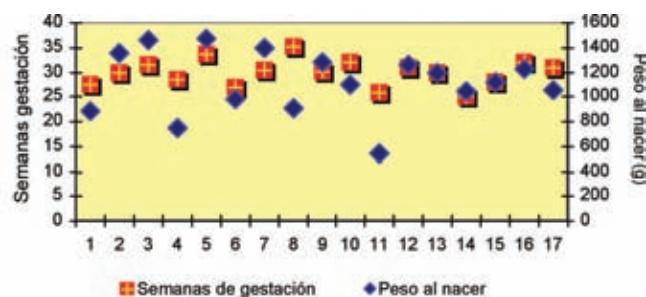
**Cuadro I.** Características demográficas de los pacientes y tipo de oxigenoterapia recibida

Sexo	Fecha nacimiento	SDG	PN	Sem Dx	Oxigenoterapia
F	01/01/2007	27.5	886	8	Intubación
F	01/01/2007	30	1352	11	Intubación
M	18/03/2008	31.5	1460	6	Intubación
M	24/03/2008	28.5	750	5	Casco
F	10/07/2009	33.5	1470	4	Intubación
F	18/08/2008	27	980	8	Intubación
F	13/08/2008	30.3	1400	8	Intubación
F	12/08/2009	35.2	910	4	Intubación
F	08/08/2008	30.1	1280	9	Flujo indirecto
M	25/08/2009	32	1100	4	Intubación
M	13/11/2008	26	547	11	Intubación
F	28/11/2008	31	1258	8	Intubación
F	09/12/2008	30	1200	6	Intubación
F	21/01/2009	25	1050	10	Intubación
M	01/10/2009	28	1115	8	Intubación
F	12/11/2009	32	1230	6	Intubación
F	01/11/2009	31	1054	6	Intubación

F = femenino, M = masculino, SDG = semanas de gestación, PN = peso al nacimiento al diagnóstico, Sem Dx = semanas de vida al diagnóstico.



**Figura 2.** Número de ojos con retinopatía del prematuro contra estadio de la enfermedad: umbral+ (estadio umbral más enfermedad “plus”), umbral pre+ (enfermedad preumbral más enfermedad “pre-plus”), IV A (enfermedad en estadio IV A), preumbral (enfermedad preumbral).



**Figura 3.** Relación entre peso y semanas de gestación.

cimiento vascular endotelial liberado por la retina isquémica para evitar la neovascularización de la periferia de la retina y el desprendimiento traccional de la misma.<sup>15</sup> Sin embargo, se ha informado que pequeñas dosis pueden llegar a la circulación general donde se puede poner en peligro el efecto neuroprotector de este factor para mantener sanas las neuronas del sistema nervioso central en casos de isquemia, por

lo que hay controversia en la inocuidad de esta modalidad terapéutica.<sup>16-18</sup>

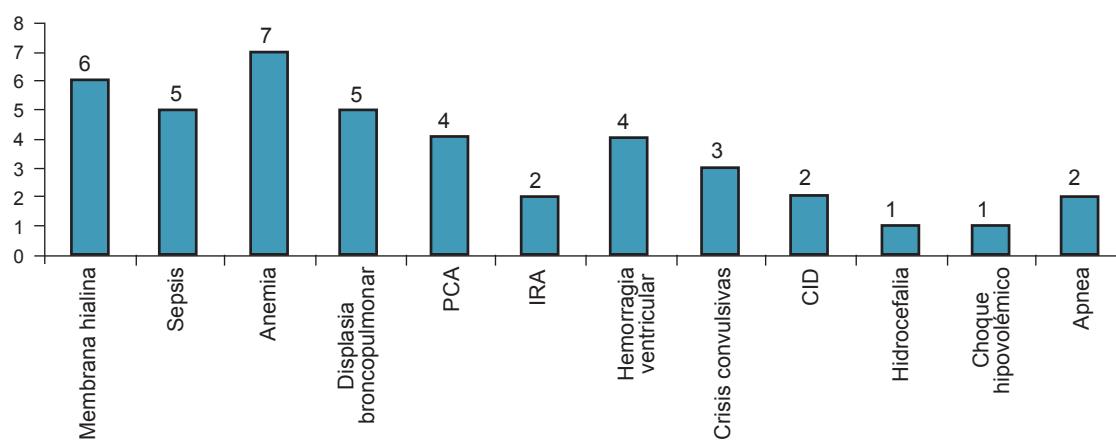
Las características moleculares de los diferentes antiangiogénicos son determinantes para su utilización en recién nacidos prematuros.

Dado que la molécula del ranibizumab es más pequeña ya que es un aptámero de un anticuerpo monoclonal de

**Cuadro II.** Estadio de retinopatía, descripción del tratamiento realizado, secuelas y estado refractivo de cada paciente

Estadio	Disparos		Poder mW	Secuelas	EE	
	OD	OI			OD	OI
Preumbral	520	530	280		1.00	1.00
Umbral pre+	680	468	260	Endotropía	9.50	9.50
Umbral+	702	527	500		+0.75	+1.00
Umbral+	460	470	400	Endotropía 30	7.00	6.75
Preumbral	374	464	300		+1.75	+1.50
Umbral+, IV A	379	463	260	Membrana vítrea	Neutro	+0.50
Umbral+, zona II	375	535	300		1.00	1.00
Umbral+	805	934	300	Vasos tortuosos	+0.25	+0.50
Umbral+	321	441	260		+0.50	+0.50
Umbral pre+	450	430	260		Neutro	+1.00
Umbral pre+, zona II	476	450	240	Vasos tortuosos	2.00	1.00
Umbral+	643	370	300	Vasos tortuosos	+1.00	+1.00
IV A+	424	398	240	Membrana vítrea	+1.00	+1.00
Umbral +	582	604	300		3.00	2.50
Umbral +, IV A	400	600	320		+1.25	+1.25
Umbral +, IV A	900	900	320		3.50	4.50
Umbral pre+	564	629	300		+1.00	+2.50

+ enfermedad "plus", EE = equivalente esférico, pre+ enfermedad "preplus", OD = ojo derecho,  
IV A = estadio IV A, OI = ojo izquierdo, mW = megavatios.



**Figura 4.** Daño sistémico. Número de pacientes con membrana hialina, sepsis, anemia, displasia broncopulmonar, persistencia de conducto arterioso (PCA), insuficiencia renal aguda (IRA), crisis convulsivas, coagulación intravascular diseminada (CID), hidrocefalia, choque hipovolémico, apnea.

**Cuadro III.** Factores agregados y evolución del desarrollo de los pacientes tratados

MH	Sepsis	Anemia	PCA	HIV	HSA	DBP	IRA	CC	HIDR	TRAS	Sx H	Desarrollo		
												Psicomotriz	Mental	Interpretación
X												85	69	Mental bajo
	X											60	65	Retraso global
X		X										85	130	Retraso psicomotor
	X	X	X			X						70	70	Bajo
		X	X				X					96	110	Normal
X				X			X					60	62	Bajo
	X	X				X						97	113	Normal
X												106	71	Normal
X	X							X				60	62	Bajo
X												70	70	Mental bajo
X	X			X		X						60	62	Bajo
X		X	X	X				X	X			50	52	Retraso global
		X			X					X	X	60	60	Bajo
							X					85	85	Normal
X					X			X	X			106	71	Normal
								X	X			60	62	Bajo
	X	X			X							85	85	Normal

MH = membrana hialina, PCA = persistencia del conducto arterioso, HIV = hemorragia intraventricular, HSA = hemorragia subaracnoidea, DBP = displasia broncopulmonar, IRA = insuficiencia renal aguda, CC = crisis convulsivas, HIDR = hidrocefalia, TRAS= transfusiones, Sx H= síndrome hemorrágico

40 kD cuyo efecto es más corto, 2.88 días, a diferencia del bevacizumab cuya molécula es de 149 kD y cuya vida media es de 8.82 días,<sup>9</sup> su concentración en el humor acuoso es de 17. 9 a los tres días comparado con 37.7 a los tres días del bevacizumab; en el humor vítreo se demuestran concentraciones de ranibizumab de 0.1 µg por µl a los 30 días, y de 10 µg por µl para el bevacizumab, así como ausencia de ranibizumab en el ojo contralateral al inyectado mientras que para bevacizumab se han encontrado concentraciones en el ojo contralateral al inyectado y en la circulación sistémica.<sup>17</sup> Por lo anterior decidimos utilizar el ranibizumab asociado con el láser en pacientes con retinopatía preumbral ya que solamente 50% de los casos tratados con láser eran exitosos y 30% de los tratados con criocoagulación.

Con la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley se demostraron las alteraciones en el neurodesarrollo de los pacientes. La enfermedad sistémica de cada prematuro determinó su nivel de neurodesarrollo por lo que fue muy difícil separar éste del potencial efecto sistémico que la inyección intravítreo del ranibizumab pudiera ocasionar.

Con el tratamiento combinado láser-ranibizumab obtuvimos un mejor control de la enfermedad proliferativa en

todos los pacientes. Se sabe que el riesgo de progresión de la enfermedad umbral a pesar del tratamiento con láser es de 15.6% y de la enfermedad preumbral de 9.1% y que los factores más importantes para esta progresión son menor edad gestacional, menor peso al nacimiento, sepsis y ventilación mecánica, factores que presentaron los prematuros tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por lo que tenían alto riesgo de progresión sin la aplicación de antiangiogénico. También observamos disminución de la tortuosidad vascular, que con láser es de 65%; nosotros encontramos 17.3% así como el desarrollo de membranas vítreas, que con el tratamiento con láser es de 65% y con el tratamiento combinado fue de 11.5%.

El estudio estadístico indicó mayor correlación con menores semanas de gestación y la prueba de pronóstico determinó posibilidad de enfermedad umbral o preumbral en niños de 29 semanas o peso de 1204 g, nuevamente la premadurez fue más importante para el desarrollo de enfermedad retiniana que el peso al nacer, lo que corresponde prácticamente con la población presentada, sin embargo, encontramos tres casos niños de 30, 32 y 33.5 semanas de gestación con enfermedad retiniana severa, lo que obliga a

vigilar estrechamente a todos los niños prematuros en los servicios de terapia neonatal.

Si bien las actuales tasas de supervivencia global de los neonatos con extremo bajo peso al nacimiento 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 siguen 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 fue demostrado en el estudio con mayor discapacidad neuropsicomotriz.<sup>18</sup>

## Conclusiones

El concepto médico debería siempre abarcar claramente las consecuencias físicas y neuronales, así como las necesidades de rehabilitación a largo plazo para las familias cuando sobrevive un neonato con problemas neurológicos, visuales y orgánicos.

El reto para el oftalmólogo ante un niño microprematuro vivo deberá ser ofrecer medidas seguras para evitar la ceguera. El tratamiento de la retinopatía del prematuro tiene como finalidad ofrecer una mejor calidad de vida y preservar la visión, como se demostró con la combinación de láser-ranibizumab para el estadio umbral, preumbral y enfermedad “plus”. Sin embargo, es importante continuar con revisiones periódicas a largo plazo de los pacientes para descartar efectos no informados y analizar otras opciones terapéuticas.

## Referencias

1. Roum JH, Bohild R, Mc Elvancy NG. Screening of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1997;86:1277-1282.
2. Yannuzzi LA, Guyet DR, Green WR. *The Retina Atlas*. St. Louis: Mosby; 1996. pp. 470-479.
3. Todd DJ. Retinopathy of prematurity in infants less than 32 weeks gestation at birth in New South Wales in 1993-1994. *Ped Child Health* 1999;35:355-357.
4. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204.
5. 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;112:50-57.
6. Capone A, Díaz-Rohena R. Diode laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993;16:444-450.
7. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:238-244.
8. Landers MB III, Toth CA. Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:44-47.
9. Bakri SV, Snyder MR, Reide JM, Pulido JS, Ezza MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-2182.
10. Allegaert K, Van de Velde M, Casteels I, Nauaers G, Vanhole C, Devlieger H. Cryotherapy for threshold retinopathy: perioperative management in a single center. *Am J Perinatol* 2003;20:219-226.
11. Ben-Sira I, Nissenkom I. Long term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986;3:1423-1428.
12. Coats DK, Miller AM, McCreery KM, Holz ER, Paysse EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2004;111:1894-1898.
13. Orozco-Gómez L, Ruiz-Morfin I. Prevalencia de la retinopatía del prematuro. 12 años de detección en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Cir Cir* 2006;74:3-9.
14. González-Urquidi J, De la Fuente-Torres MA. Incidencia de la retinopatía del prematuro en el Hospital Dr. Manuel Gea González. *Rev Mex Oftalmol* 2004;78:1-4.
15. Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Ohji M. Vascular endothelial growth factor in fellow eyes of eyes injected with intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1379-1381.
16. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;114:536-543.
17. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RS. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-859.
18. Meadow W, Santos J. Reflexiones éticas sobre los cuidados intensivos neonatales. *Pediatrics* 2009;67:77-79.