



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA
**FACTORES ASOCIADOS AL TIEMPO DE VASCULARIZACIÓN RETINIANA EN
PACIENTES PREMATUROS**

Dr. Carlos Julio César Jaime Segura

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Martha Giselda Rangel Charqueño

ASESOR METODOLÓGICO

M. en C. Jesús Martín Sánchez Aguilar

CO – ASESORES

Dra. María Victoria Lima Rogel

Alta Especialidad en Neonatología. M. en C. en Biología Molecular

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
FACTORES ASOCIADOS AL TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE LA
VASCULARIZACIÓN RETINIANA EN PACIENTES PREMATUROS

PRESENTA
CARLOS JULIO CÉSAR JAIME SEGURA

Firmas

Asesor M. en C. Martha Giselda Rangel Charqueño Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Oftalmología Pediátrica	
Co – asesores Dra. María Guadalupe Castillo López Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Estrabismo.	

Sinodales	
Dra. Carla Rocío Robles Gutiérrez Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Superficie Ocular.	
Dra. María Guadalupe Castillo López Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Estrabismo.	
M. en C. Nadia Judith Gómez Hernández Coordinadora del Posgrado de Anatomía Patológica	
M. en C. Martha Giselda Rangel Charqueño Coordinadora del Posgrado de la Especialidad de Oftalmología.	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	



RESUMEN

Antecedentes: El desarrollo vascular normal de la retina inicia a partir del nervio óptico en la semana 16 de gestación y se extiende hacia la periferia hasta llegar a la ora serrata nasal en la semana 36 y a la ora serrata temporal en la semana 42. Por lo tanto Al nacer un niño prematuramente y no tener su retina completamente vascularizada, tiene el riesgo de padecer retinopatía del prematuro. El tiempo en que tardan los vasos en llegar a zona 3 pueden durar de semanas a meses, dependiendo de la edad gestacional, si presento retinopatía del prematuro y si necesito tratamiento, entre otros factores de riesgo.

Objetivo: Relacionar los factores de riesgo con el tiempo de la vascularización retiniana en pacientes prematuros.

Materiales y Métodos: Diseño del estudio observacional, analítico y ambispectivo donde se incluyeron expedientes de pacientes prematuros valorados en el transcurso de enero del 2015 a diciembre del 2016, los cuales fueron valorados a partir de la cuarta semana de vida, se evaluó la retina central y periférica bajo midriasis farmacológica, utilizando la clasificación internacional del estudio de retinopatía del prematuro. Se valoró el tiempo de vascularización retiniana de acuerdo a semanas de gestación, peso, exposición a oxígeno, transfusión. considerándose completamente vascularizada al llegar a zona III. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico JMP8.

Resultados: Se incluyeron 180 expedientes, 56% fueron del sexo masculino y 44% femeninos, encontró que, la edad gestacional media y desviación estándar fue de 31.3 ± 2.6 semanas, la media y desviación estándar del peso al nacer fue de 1429.8 ± 436.1 gramos, la media y desviación estándar del tiempo de exposición a oxígeno fue de 36 ± 25 días, la media y desviación estándar del tiempo de vascularización fue de 73.7 ± 49.2 días. el tiempo de vascularización retiniana fue mayor en pacientes del sexo femeninos, en pacientes con menor peso, con menor semanas de gestación, mayor exposición a oxígeno y transfundidos, siendo resultados estadísticamente significativos.

Conclusiones: Se encontró que el tiempo de vascularización retiniana en pacientes prematuros es variable según los factores de riesgo asociados, es mayor el tiempo de la vascularización retiniana entre más factores de riesgo presente. Hay estudios que han valorado la involución de la ROP, pero no se encontraron estudios que asocien factores de riesgo con el retraso de la maduración retiniana.

Palabras clave: Vascularización retiniana, prematurez, ROP.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

DEDICATORIAS

A mi esposa Jessica por su apoyo incondicional.

A mis hijos Carlos y Frida por ser mi estímulo para seguir adelante.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos y cada uno de mis maestros, por su paciencia, enseñanza y sus consejos bien intencionados. Especialmente a la Jefa del servicio y coordinadora de posgrado de Oftalmología, la Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño, por su esfuerzo y dedicación para lograr tener una excelente formación académica.

Gracias a mi familia y amigos por su apoyo en esta etapa de mi formación, haciendo más fácil la llegada a mí meta.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	12
SUJETOS Y MÉTODOS	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
ÉTICA.....	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	30
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37

ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro 1. Factores de riesgo en ROP	6
Cuadro 2. Variables de referencia,,,.....	15

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Distribucion por sexo	20
Gráfica 2 Peso al nacer	21
Gráfica 3 Semanas de Gestación	21
Gráfica 4 Exposicion a Oxígeno	22
Gráfica 5 Tiempo de exposición a oxígeno	22
Gráfica 6 Transfusiones	23
Gráfica 7 Promedio de dias de maduración	24
Gráfica 8 Analisis de maduración por fecha	24
Gráfica 9 Analisis de maduración por zona	25
Gráfica 10 Maduración por fecha	25
Gráfica 11 Zonas de vascularización retiniana	26
Gráfica 12 Correlación de SDG vs tiempo de involución	26
Gráfica 13 Correlación de peso vs tiempo de involución	27
Gráfica 14. Correlación tiempo de exposición O2 vs tiempo de evolución	27
Gráfica 15. Correlación de exposición a O2 vs tiempo de involución.....	28
Gráfica 16 Correlación de tratamiento vs tiempo de involución	28
Gráfica 17 Correlación de sexo vs tiempo de involución	29
Gráfica 18 Correlación de transfusión vs tiempo de involución	28

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Desarrollo vascular de la retina	3
Figura 2. Inicio de la vascularizacion retiniana en papila	3
Figura 3. Esquema de la oclusion vasculatura inmadura	5
Figura 4. Zonas de la retina	8
Figura 5. Algoritmo de pacientes evaluados	20

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

OD: Ojo derecho.

OI: Ojo izquierdo

AV: Agudeza Visual

RN: Recién nacido

SDG: Semanas de gestación

EGC: Edad gestacional corregida

ROP: Retinopatía del prematuro.

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo1

ICROP: Clasificación internacional de Retinopatía del prematuro

LISTA DE DEFINICIONES

Angiogénesis: es la formación de vasos a través de brotes en vasos preexistentes

Vasculogénesis: es la formación vascular de novo por diferenciación de células precursoras endoteliales que dan lugar a los vasos primitivos y es responsable de la formación de grandes vasos

Recién nacido pretérmino: Niño o niña que nace durante un lapso menor a 37 semanas de gestación (menos de 259 días).

Recién nacido a término: Niño o niña que nace en el periodo comprendido entre 37 y 42 semanas de gestación (259 a 293 días).

Recién nacido pos término: Niño o niña que nace durante un lapso mayor a 42 semanas de gestación (mayor de 294 días).

Edad corregida postnatal: número de semanas de gestación después del nacimiento

Retinopatía del prematuro: es la detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina en el niño prematuro, con mecanismos compensatorios en última instancia patológicos, que resultan en una aberrante vascularización de la retina. (GPC 2015 Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro).

Zona vascular: área de la retina con vasos arteriales y venosos. Es la zona en que se ha desarrollado el tejido vascular que avanza desde el nervio óptico hacia la ora serrata

Zona avascular: parte de la retina que por su inmadurez aún no tiene vasos sanguíneos.



ANTECEDENTES

Anatomía de la retina

El fondo de ojo es la parte posterior del globo ocular que puede verse mediante oftalmoscopia, incluye la retina, sus vasos sanguíneos y papila óptica. La mácula mide de 5-6 mm de diámetro, está entre las arcadas vasculares temporales. En el centro de la mácula esta la fovea, rica en conos es responsable de la visión a color y de la máxima agudeza visual. En la periferia extrema se puede ver la ora serrata (unión entre la retina y la pars plana) mediante oftalmología indirecta. El color rojizo del fondo de ojo se debe a la transmisión de la luz reflejada desde la esclerótica posterior a través del lecho capilar de la coroides.^{1, 2, 3}

La retina es una estructura fina y transparente que se forma a partir de las capas internas y externas del cáliz óptico. En un corte transversal, se distinguen las siguientes capas:

- Epitelio pigmentario de la retina
- Capa de fotorreceptores
- Membrana limitante externa
- Capa nuclear externa (núcleos de fotorreceptores)
- Capa plexiforme externa
- Capa nuclear interna
- Capa de células ganglionares
- Capa de fibras nerviosas
- Membrana limitante interna

La retina neurosensorial está formada por elementos:

- Neuronales (fotorreceptores)
- Gliales (células de Müller, astrocitos; que dan soporte estructural)
- Vasculares (nutrición).

La circulación retiniana es por ramas de arteria central de la retina, que se continua en arteriolas y capilares (irrigan los dos tercios internos) y en un 15 % de



la población presentan una arteria ciliarretiniana que contribuye a la perfusión macular. El sistema de drenaje lo realizan las vénulas y venas de la retina.

La retina es el único tejido que no posee vasos sanguíneos hasta el cuarto mes de gestación, momento en el cual emanan complejos vasculares desde los vasos hialoideos en el nervio óptico y crecen hacia la periferia. ^{1, 2, 3}

Vasculogénesis retiniana normal

El desarrollo vascular normal, 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 por diferenciación de células precursoras endoteliales que dan lugar a los vasos primitivos y es responsable de la formación de grandes vasos. La angiogénesis es la formación de vasos a través de brotes en vasos preexistentes y juega un papel importante en la vascularización del sistema nervioso central. El desarrollo vascular retiniano mediado por angiogénesis es el responsable de las partes periféricas de la vasculatura retiniana capilar interna así como de todos los elementos de la vasculatura retiniana capilar interna, externa y de los vasos perifoveales. ^{4,5}

Hasta el cuarto mes de gestación la retina permanece avascular ya que la vasculatura hialoidea proporciona los nutrientes a la retina en desarrollo. En el cuarto mes las células vasculares mesenquimales primitivas cercanas a la arteria hialoidea invaden la capa de fibras nerviosas, en la semana 14 de gestación los primeros vasos retinianos, aparecen como sólidos cordones endoteliales a partir de la papila óptica para formar un sistema primitivo arterial central. Entre las semanas 16 a 18, estos vasos comienzan a desarrollar un lumen, se extienden a partir de la papila óptica y continúan migrando hacia la periferia hasta llegar a la ora serrata nasal a las 36 semanas de gestación y a la ora serrata temporal entre la semana 39 y 42, esto es hasta cuatro semanas después del nacimiento a término. Los pericitos no están presentes en este momento, aparecen hasta dos meses después del nacimiento. ^{6, 7}

La vascularización de la retina inicia en la semana 20 de gestación con la entrada de los vasos centrales de la retina por el nervio óptico, los cuales alcanzan la extrema periferia a la semana 46 (cuatro semanas después del nacimiento).^{6,8,9}

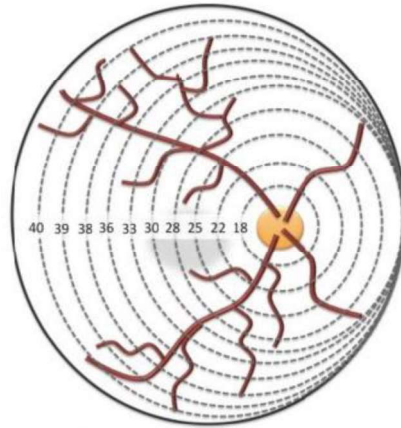


Figura 1. Esquema del desarrollo vascular de la retina⁶

Los capilares retinianos surgen por gemación de las arterias preexistentes y las venas que se originan de los vasos hialoideos en la papila óptica^{4, 6, 10}

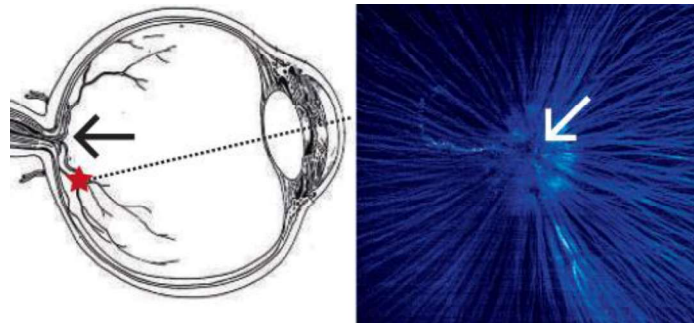


Figura 2. Imagen de inicio de vascularización retiniana en papila óptica⁶

El mesénquima es el precursor de los vasos sanguíneos que crecen desde la papila óptica a través de la capa de fibras nerviosas hacia la zona periférica de la retina mediante precursores del mesénquima antes del nacimiento en seres humanos.^{5,6}



En el borde posterior del mesénquima, se forma una red de capilares, que sufre una absorción y reestructuración para poder producir arterias y venas en la retina, esta formación de vasos retinianos es promovida por el aumento de la demanda metabólica de las neuronas, que resulta en hipoxia fisiológica y este efecto es mediado por el factor 1 (proteína nuclear que actúa como factor de transcripción) factor de crecimiento vascular endotelial. Este factor 1 se degrada rápidamente en condiciones normales y aumenta en condiciones de hipoxia, lo que lleva a un aumento en su concentración.^{6,7}

El desarrollo vascular de la retina ha sido estudiado en varias especies. Las variaciones en la aparición de los capilares pueden ser específicas de cada especie, en todas las especies estudiadas hasta hoy, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) parece ser factor clave en la guía de crecimiento de los vasos sanguíneos^{8,9}. La expresión del VEGF en la retina en desarrollo es anterior a la aparición de los vasos sanguíneos. Es principalmente secretado por los astrocitos y células de Müller.^{11, 12, 13}

El mecanismo de vascularización retiniana es similar a la vascularización del cerebro durante su desarrollo. El lecho vascular primordial en la superficie del neuroepitelio se deriva de las células precursoras vasculares migratorias y se forma, al menos en parte, por vasculogénesis. Nuevos segmentos de vasos brotan de vasos preexistentes y crecen tangencialmente por angiogénesis en el neuroepitelio. Estas similitudes no son inesperadas ya que la retina es una extensión del sistema nervioso central durante el desarrollo embrionario.^{14, 15}

Tres líneas de evidencia reforzaron que el oxígeno sanguíneo regula el crecimiento de vasos sanguíneos; primero, la angiogénesis patológica ocurre en enfermedades caracterizadas por isquemia. Segundo, el tiempo y dirección del centro a la periferia de la vascularización retiniana coinciden con procesos de desarrollo determinado por la tensión de oxígeno. Durante la embriogénesis tardía, las ondas de diferenciación y proliferación, así como la sinapsis y actividad eléctrica, comienzan en la retina central y se extienden periféricamente. La extensión del plexo vascular superficial sugiere que la demanda metabólica y la hipoxia fisiológica impulsan el crecimiento vascular. Estudio realizado en gatos.¹⁴

Tercero, la expresión de varios factores angiogénicos y angiainhibidores es dependiente del oxígeno. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una citoquina inducible por hipoxia, que está fuertemente implicada como Factor X en virtud de su requerimiento absoluto en la vascularización retiniana ^{15, 16}

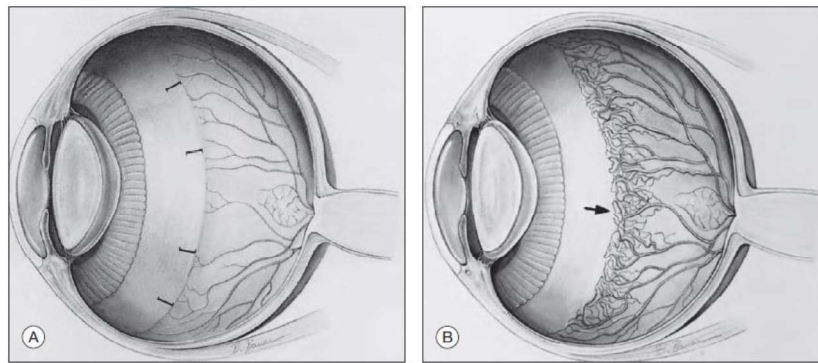


Figura 3. Diagrama esquemático de la oclusión vascular inmadura de una cría de gato expuesta a hiperoxia (a), neovascularización 3 semanas después de exposición al aire ambiental (b). ³

Una vez establecidos los capilares de la retina son selectivamente podados. Esta remodelación se correlaciona con la reducción de la producción de ARN-mensajero de VEGF, células endoteliales, linfocitos T y moléculas de adhesión y CD-8 produciendo apoptosis en estas áreas. ^{16,17}

Presumiblemente, la hiperoxia relativa que rodea las arterias regula negativamente la producción de VEGF y reduce su acción como la del factor de supervivencia de células endoteliales. La circulación también participa en la remodelación de la vascularización retiniana incipiente. ^{17, 18}

La retinopatía del prematuro (ROP) es la detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina en el niño prematuro, con mecanismos compensatorios en última instancia patológicos, que resultan en una aberrante vascularización de la retina. ^{19, 20}

Es una enfermedad proliferativa de los vasos de la retina, su etiología es multifactorial y se desarrolla en prematuros con bajo peso, tiene relación



inversamente proporcional con la edad gestacional y peso al nacer. Es decir: a menor edad gestacional y peso, aumenta la incidencia.²¹

Factores de riesgo

Factores asociados a ROP es mayor en: Prematurez (edad gestacional de 24-27), el peso extremadamente bajo al nacimiento, uso de oxígeno.²²

Factores de riesgo sin confirmar son aquellos que han sido postulados en asociación con ROP, pero que hasta la fecha no han sido confirmados claramente estos incluyen: Persistencia del conducto arterioso, uso de esteroides posnatales. Sepsis, transfusiones, hipercapnia, apnea y uso de surfactante, uso de eritropoyetina, hiperglucemia, exposición a la luz, factores genéticos, deficiente incremento de peso, factores maternos.

Factores de Riesgo en la Retinopatía del Prematuro	
Comprobados	Sin Confirmar
Edad gestacional (24-27 sdg)	Persistencia del conducto arterioso
	Uso de esteroides
	Sepsis
Peso extremadamente bajo al nacer	Transfusiones
	Hipercapnia
Oxigenoterapia	Apnea
	Uso de surfactante
	Eritropoyetina
	Hiperglucemia
	Exposición a luz
	Factores genéticos
	factores maternos

Cuadro 1. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro²⁰

En estudios recientes se ha postulado que la vascularización de la retina se realiza en 2 fases:

Una fase precoz de vasculogénesis responsable de la formación de las arcadas vasculares principales, que se iniciaría antes de la semana 14 de



gestación y se completaría a la semana 21 de gestación. Esta fase es independiente de factores angiogénicos y de la hipoxia.²²

Una fase tardía de angiogénesis, que sería la responsable de completar la vascularización retiniana, en esta fase los vasos nuevos brotan de los ya formados. Es un proceso regulado por factores angiogénicos.²³

Se han identificado dos factores angiogénicos que participan en la vascularización de la retina, el VEGF y el IGF-1. El VEGF es secretado por células de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia; el IGF-1 es principalmente de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico) pero, a diferencia del anterior, es un factor independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF están disminuidos no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF.^{22, 23, 24}

Cuando el niño nace de forma prematura expuesto a un ambiente hiperóxico respecto al intrauterino, cesa la producción del VEGF, ya que este factor se secreta en respuesta a la hipoxia. Por otro lado, también disminuyen los niveles de IGF-1, dado que su aporte era exógeno. Todo ello provoca que se detenga la vascularización de la retina y algunos de los vasos ya formados se oblitaren. Posteriormente, al madurar los diferentes órganos del recién nacido y aumentar el metabolismo retiniano, se vuelve a una situación de hipoxia que estimulará la producción de VEGF y además el niño es capaz de sintetizar el IGF-1. Todo esto condicionará que se complete la vascularización de la retina de forma diferida pero normal, o que por el contrario, los factores angiogénicos actúen de forma incorrecta provocando una vascularización anómala. Los factores más importantes para el desarrollo de la retinopatía son la prematuridad y el peso al nacimiento, y sobre ellos actúan otros factores, entre los cuales el oxígeno parece ser el más importante, pero no imprescindible.^{25,26}

Clasificación

La retinopatía de la prematuridad se clasifica en 3 zonas, 5 estadios y se localiza por extensiones horarias, todo ello junto con las características de los vasos del polo posterior nos indicará la gravedad de la retinopatía y la necesidad de tratamiento.

Localización

- Zona I. Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fóvea.
- Zona II. Comprende una zona circular de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal y ecuador temporal.
- Zona III. El espacio semilunar restante, por fuera de la zona II hasta la ora serrata temporal ^{24, 25}

Extensión

Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios.

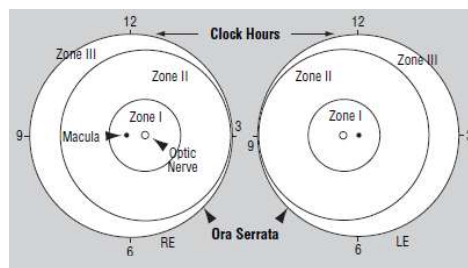


Figura 4. Esquema de zonas de la retina ²⁰

Estadios

Estadio 1. Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular. Bordes nítidos no sobre elevados.

Estadio 2. Cresta: la línea de demarcación sobreelevada de la zona avascular.



Estadio 3. Existe un crecimiento de tejido fibrovascular extrarretinal hacia el espacio vítreo. Se subdivide en leve, moderado y severo

Estadio 4. Desprendimiento de retina parcial. Se subdivide es 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida.

Estadio 5. Desprendimiento de retina total.

Enfermedad plus: Dilatación venosa y tortuosidad arteriolar, en más de dos cuadrantes, posteriormente se puede presentar rubeosis iridis, poca dilatación pupilar y opacidad vítrea.

Enfermedad preplus: Tortuosidad arteriolar y dilatación venosa mayor de lo normal pero en menos de dos cuadrantes

Enfermedad Preumbral: Estadio 2 zona II con enfermedad plus, estadio 3 zona II con menos de 5 horarios.

Enfermedad Umbral: Estadio 3 plus 5 horarios continuos u 8 acumulados, y era anteriormente la indicación de tratamiento.^{24, 25}

Tratamiento

El propósito del tratamiento de la retinopatía del prematuro es evitar el desprendimiento de la retina y la ceguera. El estudio ET-ROP demostró que los resultados son mejores cuanto antes iniciemos el tratamiento, que se debe realizar antes de las 48 h si la ROP es agresiva. En el resto de los pacientes convendría realizar la intervención dentro de las 72 h tras el diagnóstico.



JUSTIFICACIÓN

La prematurez es una condición cada vez más frecuente por la creciente sobrevivencia de prematuros de muy bajo peso al nacer; debido al avance de la neonatología y la tecnología en nuestro medio, ha sido posible este aumento.

En la actualidad un recién nacido prematuro de 25-26 semanas de gestación y peso de 750 gramos tiene una probabilidad de supervivencia de 50% con un adecuado programa de diagnóstico e intervención oportuna y de hasta el 90% en prematuros con peso de 1000 gramos.

Dentro de las afectaciones que genera la prematurez es que no terminan de madurar órganos y sistemas del recién nacido, entre ellas la vascularización retiniana.

En este estudio se pretende conocer el tiempo exacto necesario para la vascularización retiniana en pacientes prematuros, así como la asociación de factores de riesgo, para poder establecer fechas precisas del tiempo de maduración retiniana.

Es importante conocer el tiempo que tarda en alcanzar la madurez de vascularización retiniana para poder detectar las zonas y dar el tratamiento oportuno a los recién nacidos prematuros.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

HIPÓTESIS

El tiempo de vascularización retiniana es mayor en relación al peso, semanas de gestación, transfusión, exposición a oxígeno, ROP, tratamiento para ROP.



OBJETIVOS

Objetivo general

Se correlacionaron los factores de riesgo (peso, SDG, exposición a oxígeno, transfusión, ROP, Tratamiento de ROP) con el tiempo de la vascularización retiniana en pacientes prematuros

Objetivos específicos

- Se correlacionó el tiempo de vascularización retiniana en prematuros asociada a SDG.
- Se correlacionó el tiempo de vascularización retiniana en prematuros asociada a Sexo
- Se correlacionó el tiempo de vascularización retiniana en prematuros asociada a Peso
- Se correlacionó el tiempo de vascularización retiniana en prematuros asociada a tiempo de exposición a oxígeno
- Se correlacionó el tiempo de vascularización retiniana en prematuros asociada a transfusión
- Se correlacionó el tiempo de vascularización retiniana en prematuros asociada a tratamiento



SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico y ambispectivo.

Lugar y Duración

El presente estudio se realizó en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en San Luis Potosí en el período comprendido entre el 1º de Enero del 2015 al 30 de Diciembre del 2016

Criterios de Inclusión

- Se incluyeron expedientes de pacientes con antecedente de prematurez sin o con antecedente de ROP con y sin Tratamiento.

Criterios de Exclusión

- Pacientes tratados en otra institución.

Criterios de Eliminación

- Expedientes incompletos.
- Pacientes que no continuaron el seguimiento.



Plan de trabajo

Se identificaron los expedientes de pacientes prematuros que asistieron a la consulta de oftalmología pediátrica para valoración en el periodo de enero 2015 a septiembre del 2016, se les explicó a los familiares de los pacientes de la intención de recolectar información de los expedientes para fines de este estudio y se pidió que firmaran el consentimiento informado, se obtuvieron datos del expediente como: SDG, peso, exposición a oxígeno, sexo, transfusiones sanguíneas, ROP y tratamiento de ROP y vascularización retiniana. Posteriormente se vaciaron a una base de datos en una hoja de Excel para su análisis estadístico

Recursos materiales

- Computadora laptop HP.
- Expedientes Clínicos de pacientes con diagnóstico de prematurez.

Recursos Humanos

- Médicos Oftalmólogos y Residentes de oftalmología.
- El investigador principal se encargó de reunir la información de los expedientes clínicos.



Variables de referencia y definición operacional de las variables

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Tiempo de Vascularización	Tiempo de vascularización retiniana en días	>1 día	Días	Continua
Independiente				
Exposición a Oxígeno	Tiempo de Exposición a Oxígeno	>1 día	Días	Continua
Transfusión	Transfusión por anemia	Si No	1/2	Dicotómica
Tratamiento	Tratamiento por ROP	Si No	1/2	Dicotómica
Edad	Semanas de Gestación	< 37 SDG	semanas	Continua
Peso	Peso del Paciente al Nacer	< 3000 gr	Gramos	Continua
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sexo	Sexo Biológico del Paciente	Hombre Mujer	1/2	Dicotómica

Cuadro 2. Variables de referencia



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

Tamaño de la muestra

A través de un modelo de regresión lineal se calculó el tamaño de la muestra tomando en cuenta 10 repeticiones por cada grado de libertad, teniendo en total 6 grados de libertad, obteniendo un mínimo de 60 a 120 repeticiones, de acuerdo a Concato y Feinstein.

*Vascularización retiniana = SDG + Peso+ Transfusión+ Tratamiento por ROP+
Exposición a Oxígeno + Sexo*



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la captura de los datos se realizó en la hoja de cálculo Excel 2012 ® Se realizó una exploración de los datos para identificar posibles inconsistencias y valores aberrantes.

El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas: JMP 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) y R 3.1.3 ²⁷. Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión de todas las variables. Se calculó normalidad a través de qqPlot de residuales de Fox referencia ²⁸. EL análisis descriptivo se llevó a cabo de acuerdo con la naturaleza de la variable estudiada; las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes; las numéricas con distribución normal se expresaron en promedio y desviación estándar.

El análisis de variables categóricas se realizó con Chi cuadrada, y en caso de casillas con valores menores de 5 con la prueba F exacta de Fisher. Los valores de $p < 0.05$ serán considerados como significativos.

La correlación de variables numéricas se realizó a través de la prueba de correlación de Pearson.

El análisis acumulativo de madurez retiniana fue realizado con la función del paquete estadístico de JMP 8.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

ÉTICA

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con el número de registro 21-16.

No se encontró conflicto ético, es un estudio de bajo riesgo ya que es un estudio analítico, observacional y ambispectivo, no se trasgredieron los principios de la Ley de Helsinki de 1964 y en su última revisión en octubre del 2013, así como la ley general de salud. Se obtuvo la autorización de los familiares de los pacientes al firmar la carta de consentimiento informado.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.



RESULTADOS

De los 180 expedientes evaluados de pacientes prematuros, 101 (56%) pacientes fueron del sexo masculino y 79 (44%) del sexo femenino, transfusión sanguínea 27 (15%) pacientes, peso al nacer fue máximo de 2970 media de 1429 ± 436 gr., semanas de gestación un máximo de 36, media 31.3 ± 2.6 , exposición a oxígeno en días máximo de 111 media 36 ± 25.4 , maduración retiniana máximo de 217 media 73.7 ± 49.21 .

Se obtuvo significancia estadística ($p= 0.0001$) de las siguientes en relación de vascularización retiniana con:

- Semanas de gestación
- Peso al nacer
- Tratamiento de la retinopatía del prematuro

No se obtuvo significancia estadística de las siguientes en relación a la vascularización retiniana con:

- Sexo
- Tiempo de exposición a oxígeno
- Transfusión

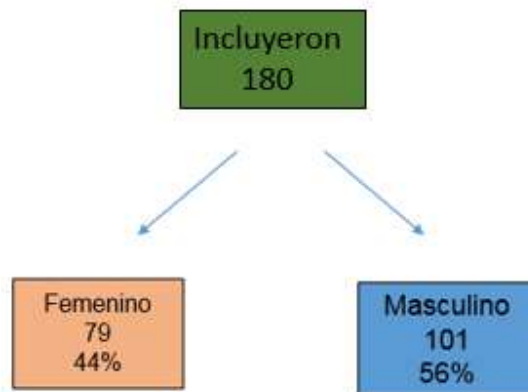
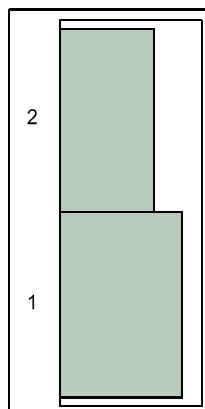


Diagrama 1. Algoritmo de pacientes evaluados

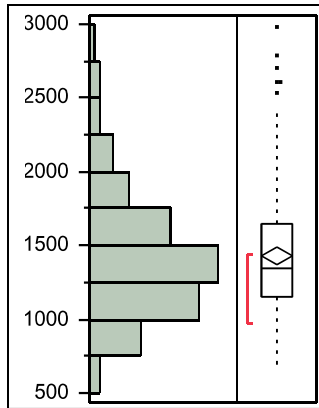
Las características demográficas de los pacientes se resumen en la gráfica 1, demuestra la mayor prevalencia de pacientes de sexo masculino con un 101 (56%) y 79 pacientes (44%) femeninos.



SEXO	#	%
1.- MASCULINO	101	56
2.- FEMENINNO	79	44

Gráfica 1. Sexo

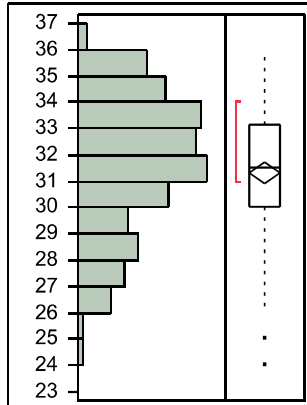
El promedio de peso al nacer fue de 1429 gr con una desviación estándar de ± 436 gr. Se muestra en la Gráfica 2.



PESO AL NACER EN GRAMOS	
MAXIMO	2970
MEDIA	1429.8
DESVIACION ESTANDAR	436
MINIMO	650

Gráfica 2 Peso al nacer

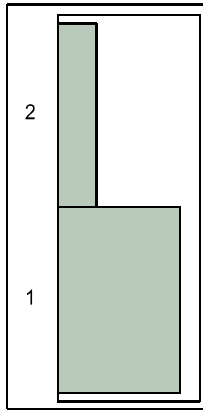
El promedio de las semanas de gestación fue de 31.3 con una desviación estándar de 2.6 SDG. Se muestra en grafica 3.



SEMANAS DE GESTACION	
MAXIMO	36
MEDIA	31.3
DESVIACION ESTANDAR	2.6
MINIMO	24

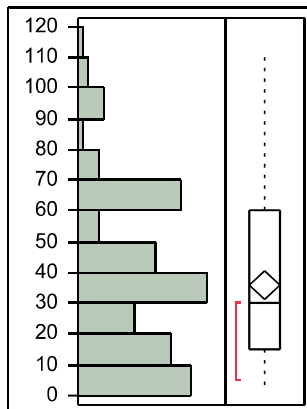
Gráfica 3 semanas de gestación

El número de pacientes expuestos a oxígeno fue de 133, de los cuales se obtuvo un promedio de 36 días de exposición a O² con una desviación estándar de 25.4 días. Gráficas 4 y 5



EXPOSICIÓN A OXIGENO			
1	SI EXPUESTO	133	73.80%
2	NO EXPUESTO	47	26.20%

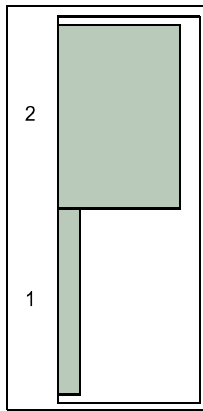
Gráfica 4 Exposición a Oxígeno (1=133, 2= 47)



TIEMPO DE EXPOSICION A OXIGENO EN DIAS	
MAXIMO	111
MEDIA	36
DESVIACION ESTANDAR	25.4
MINIMO	1

Gráfica 5. Tiempo de exposición a oxígeno

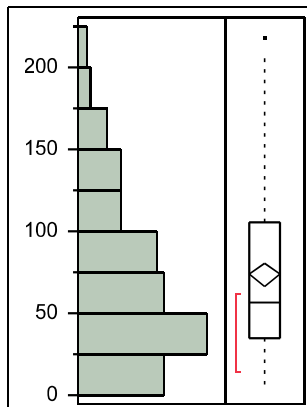
Recibieron transfusión de sangre 27 pacientes



RECIBIERON TRANSFUSIÓN			
1	SI	27	15%
2	NO	153	85%

Gráfica 6. Transfusión

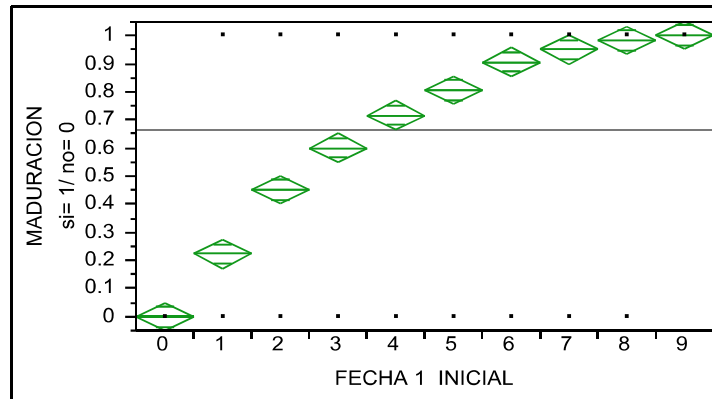
El promedio de días de maduración fue de 73.7 con una desviación estándar de 49.2.



DÍAS DE MADURACION	
MAXIMO	217
MEDIA	73.7
DESVIACION ESTANDAR	49.21
MINIMO	7

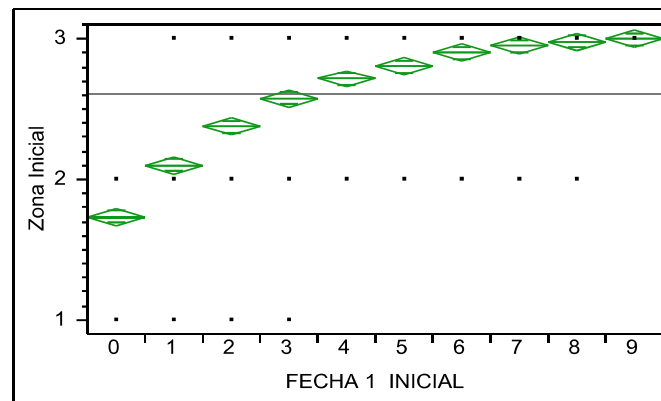
Gráfica 7. Días de maduración

En las siguientes gráficas se describe el tiempo de maduración retiniana conforme aumentan los días de seguimiento, el cual es estadísticamente significativo (< 0.0001). Gráficas 8, 9, 10 y 11.



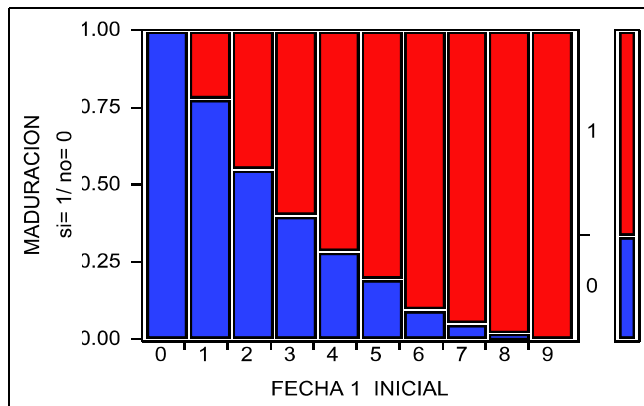
Gráfica 8. Análisis de maduración

Gráfica de análisis de varianza por zonas en la cual se observa el avance conforme aumentan los días de seguimiento. ($P < 0.0001$)



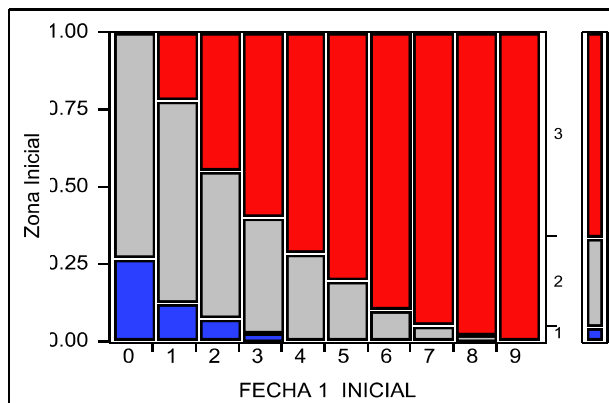
Gráfica 9. Análisis por zona

En las gráficas 10 y 11 se describe el tiempo de maduración retiniana conforme aumentan los días de seguimiento, el cual fue estadísticamente significativo ($P < 0.0001$).



MADURACION POR FECHA		
#	0 = NO	1 = SI
1	180	0
2	140	40
3	99	81
4	72	108
5	51	129
6	35	145
7	17	163
8	3	177
9	0	180

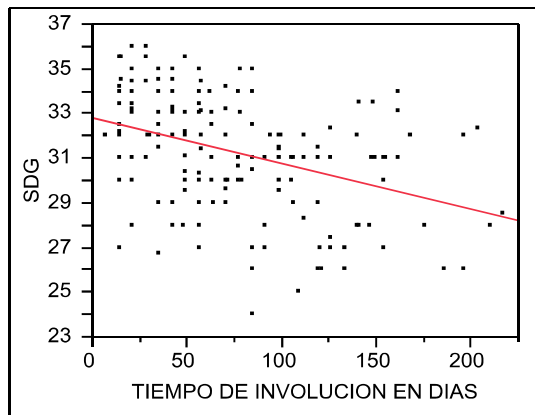
Gráfica 10. Maduración por fecha



ZONAS VASCULARIZADAS			
#	ZONA 1	ZONA 2	ZONA 3
1	22	118	40
2	13	86	81
3	4	68	108
4	0	51	129
5	0	35	145
6	0	18	162
7	0	9	171
8	0	3	177
9	0	0	180

Gráfica 11. Zonas de vascularización retiniana

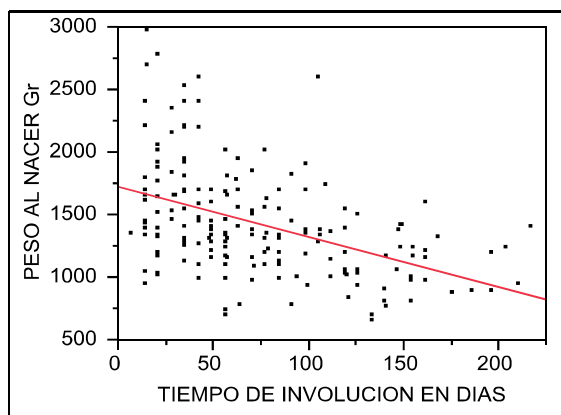
En la gráfica 12 se correlacionan las SDG con el tiempo de involución, observándose que a menor edad gestacional, es mayor el tiempo de vascularización retiniana.



SEMANAS DE GESTACION	32.82
TIEMPO DE INVOLUCION EN DIAS	101.14
R CUADRADA	0.1479
P	< 0.0001

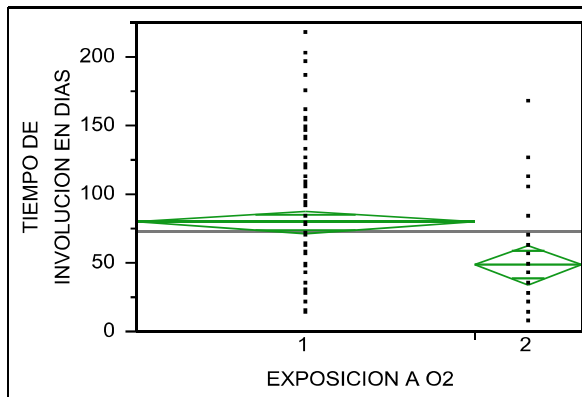
Grafica 12. Correlación de SDG vs Tiempo de involución en días

En la gráfica 13 se correlaciona el peso al nacer con el tiempo de involución en la que se observa que a mayor peso, menor es el tiempo de maduración retiniana



PESO AL NACER	1727.03
TIEMPO DE INVOLUCION EN DIAS	52.38
R CUADRADA	0.2069
P	< 0.0001

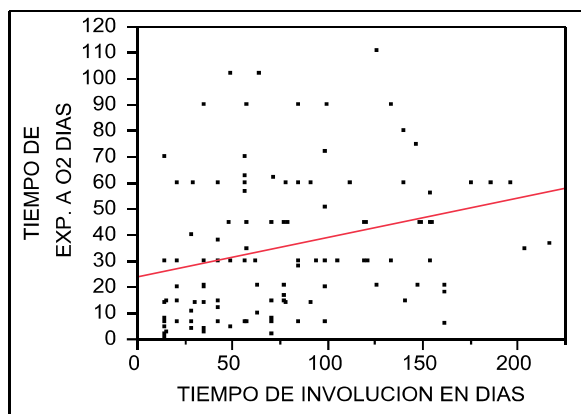
Grafica 13. Correlación de peso al nacer vs Tiempo de involución



EXPOSICIÓN A OXIGENO			
1	SI EXPUESTO	133	73.80%
2	NO EXPUESTO	47	26.20%

EXPOSICION A O2	TIEMPO DE INVOLUCION	P
1	72.2	< 0.0001
2	46.5	

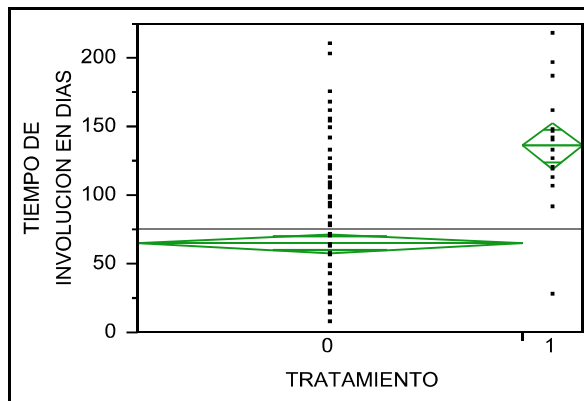
Grafica 14. Correlación tiempo de exposición a O2 vs Tiempo de Involución (1= Si Expuesto a O2. 2= No expuesto a O2)



TIEMPO DE EXPOSICIÓN A O2	24.226
TIEMPO DE INVOLUCION EN DIAS	36.01
R CUADRADA	0.0863
P	0.0008

Grafica 15. Correlación tiempo de exposición a O2 vs Tiempo de Involución

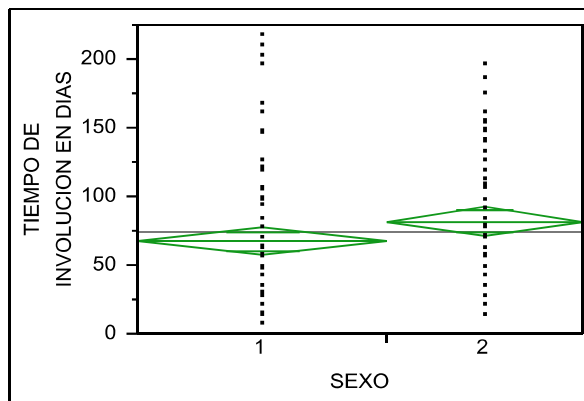
En la gráfica 16 se observa la correlación de los pacientes que recibieron tratamiento (1) con bevacizumab y su tiempo de maduración retiniana, tienen un tiempo más prolongado estos pacientes comparado con las que no recibieron tratamiento (0).



TRATAMIENTO	TIEMPO DE INVOLUCION	P
0	52.24	< 0.0001
1	141.72	

Grafica 16. Correlación tratamiento vs Tiempo de Involución

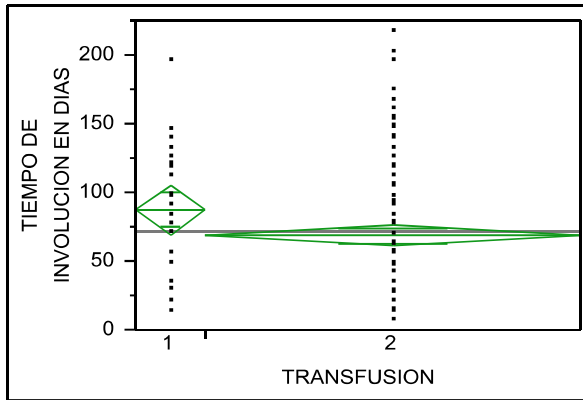
En la gráfica 17. Se observa un menor tiempo de involución en los pacientes de sexo masculino (1), comparado con el sexo femenino (2).



SEXO	TIEMPO DE INVOLUCION	P
1	67.31	0.0486
2	81.83	

Grafica 17. Correlación Sexo vs Tiempo de Involución

En la gráfica 18. Se observa mayor tiempo de involución en los pacientes que recibieron transfusión sanguínea (1), comparado con las que no la recibieron (2).



TRANSFUSION	TIEMPO DE INVOLUCION	P
1	87.333	0.0575
2	68.36	

Grafica 18. Correlación Transfusión vs Tiempo de involución



DISCUSIÓN

Se analizaron los resultados de los factores de riesgo presentes en pacientes prematuros, se encontró mayor tiempo de vascularización retiniana a menor edad gestacional, a menor peso, pertenecer al sexo femenino, la exposición a oxígeno, la aplicación de bevacizumab intraocular y los pacientes que recibieron transfusión sanguínea.

Haciendo un recuerdo de la embriogénesis, cabe mencionar que la vascularización de la retina inicia la semana 20 de gestación con la entrada de los vasos centrales de la retina por el nervio óptico, los cuales alcanzan la extrema periferia a la semana 46, es decir, a las cuatro semanas después del nacimiento.

Si un producto nace pretérmino y es sometido a oxigenoterapia, ésta tiene efecto tóxico sobre el desarrollo vascular retrasando el mismo y haciendo que un tejido mesenquimatoso limite el crecimiento vascular normal, dando como resultado zonas retinianas carentes de aporte vascular arterial, las cuales generan un factor vasoactivo que induce neovascularización, que posteriormente sufre contracción del tejido fibrovascular neoformado, con desprendimiento de retina, por lo cual se le ha dado el nombre de Retinopatía del prematuro.^{3,4,5}

No se encontraron artículos que asocien factores de riesgo con el retraso del tiempo de vascularización retiniana en pacientes prematuros.

Repka, Palmer y cols. describieron el tiempo de involución de la retinopatía del prematuro, en un análisis prospectivo observacional de registros de historias clínicas 766 exámenes de retinas de pacientes prematuros, correlacionan peso, edad gestacional y severidad de ROP con el inicio de involución (Estudio CRYO-ROP). Pacientes con peso menor de 1251 al nacimiento, se evaluaron cada semana a partir de los 49 días de nacidos hasta que se completó su involución (zona III). El inicio de la involución de la ROP fue de 36 a 40 semanas de edad gestacional postmenstrual (media de 38.6 SDG) y por edad cronológica a los 8 y 12 semanas (promedio 11.6). En general reportan que la edad cronológica es inversamente proporcional al peso al nacer e inicia de manera más temprana la involución a menor edad gestacional. Refieren 2 causas por las cuales es difícil



evaluar la involución de la ROP, primero porque no fue requerida en los estudios revisados y segundo porque no terminó la vascularización en retina periférica en algunos casos agudos de ROP. No determinan el tiempo de resolución, refieren 3 meses de seguimiento y solo se enfocan al tiempo de inicio de la involución y que es mejor correlacionada con la edad gestacional postmenstrual. ²⁹



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La principal limitación fue que no se pudo incluir a la mayoría de los expedientes clínicos revisados, ya que no terminaban el seguimiento de las citas a consulta.

Es necesario continuar con el estudio y agrupar por estadios de retinopatía del prematuro con y sin tratamiento y grupo control para comparar el tiempo de vascularización para poder confirmar los hallazgos encontrados en el presente estudio, así como un seguimiento a largo plazo de estos pacientes prematuros.



CONCLUSIONES

No encontramos estudios que trataran exclusivamente del tiempo de vascularización retiniana en pacientes prematuros, todos eran relacionados a la retinopatía del prematuro, de la cual hay información muy extensa y variada. No podemos omitir la retinopatía del prematuro al hablar de vascularización retiniana, porque está implícito un retraso en la maduración retiniana.

En este estudio observamos que el tiempo de vascularización retiniana se incrementó entre más factores de riesgo presentaron los pacientes. Siendo el más relevante el peso bajo al nacer y las semanas de gestación.

Se encontró mayor tiempo de vascularización retiniana en los siguientes factores de riesgo:

- A menor edad gestacional
- A menor peso al nacer
- Pertenecer al sexo femenino
- La exposición a oxígeno
- La aplicación de bevacizumab intraocular
- Los pacientes que recibieron transfusión



BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Ophthalmology. Retina and Vitreo sección 12. ed. Elsevier, United State; 2014-2015. 157p.
2. Kanski J, Bowling B. Oftalmología clínica séptima edición capítulo 13 enfermedad vascular retiniana Ed. Elsevier, Sydney Australia; 533-592 p.
3. Ryan SJ. Retina Ed. Elsevier. Fifth rev. United state, 2013 1297-1320 p.
4. Michaelson J, Campbell FW, Brem H , et al. *The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases*. Trans. Ophthalmol. Soc. 1948 UK 68 (1), 137–181 p.
5. Ashton MB, Boulton McLeod, A. Garner, et al N. *Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies*. Francis I. Proctor Lecture. Am. J. Ophthalmol. 1966 (4) 62, 412–435 p.
6. Ray F. Gariano J, Gardner TW, Arjam P. et al. *Retinal angiogenesis in development and disease*. Nature 2015. 438 (1) 960-966 p.
7. Cogan DG, Kuwabara T. *Accessory cells in vessels of the perinatal human retina*. Arch Ophthalmol 1986;104:747–52 p.
8. 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 p.
9. Flynn JT, Palmer, Hardy R , Vander J. *Retinopathy of prematurity*. Pediatr Clin North Am 1997;34: 1487-1515 p.
10. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final visual acuity results in the Early Treatment for Retinopathy Study. Arch Ophthalmol 2010;128:663 p.
11. Glen A Gole, Anna L Ells, Ximena Katz, Gerard Holstrom, Alistar Fieldr, Antonio caponne. *International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005;123:991–9
12. Chiang MF, Jiang L, Gelman R, et al. *Interexpert agreement of plus disease*



- diagnosis in retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 2007;125:875–80.
13. Chan-Ling, T., Gock, B. & Stone, J. *The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995 36, 1201–1214-36.
 14. Phelps, D. L. Oxygen and developmental retinal capillary remodeling in the kitten. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990, 2194–2200-31.
 15. Ozaki, H. *et al.* Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am. J. Pathol.* 2000, 156, 697–707.
 16. Claxton, S. & Fruttiger, M. Role of arteries in oxygen induced vaso-obliteration. *Exp. Eye Res.* 2003, 305–311 - 77.
 17. Ishida, S. *et al.* Leukocytes mediate retinal vascular remodeling during development and vaso-obliteration in disease. *Nature Med.* 2003, 781–788 - 9.
 18. Yannuzzi LA, Guyet DR, Green WR. Retinopathy of prematurity. In: The Retina Atlas. St. Louis, MO: Mosby;1996. pp. 470-479.
 19. Vitreoretinal Course 1997, Bascom Palmer Institute, Miami, FL.CD ROM;1997.
 20. Guía Práctica Clínica 2015. Diagnostico detección y tratamiento de la Retinopatía del prematuro
 21. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):189-95. doi: 10.1542/peds.2012-2996. Epub 2012 Dec 31
 22. Sola A, Chow. Retinopathy of and oxigen therapy, achanging relationship. *An Pediatr Barc* 2005; 62: 48-63
 23. Flynn JT, Chan-Ling T, Serpell, Ward Et al. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.



24. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. ArchOphthalmol 2005;123:991-999.
25. Manejo de la Retinopatía del Recien Nacido Prematuro (lineamiento técnico) 2da edición 2008 secretaria de salud
26. Retinopatía del prematuro. Ed. Marban 1er edición 2011
27. R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
Fox and Weisberg. Wood, S.N. Hothorn, Hornik and Zeileis 2006.
28. Michael X. Repka MD; Earl A. Palmer, Betty Tung. Involution of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmology 2000; 118:645-649