



**BUAP**

**Facultad de Medicina**

**Hospital de la Mujer Puebla**

**“Tratamiento médico de la Retinopatía del prematuro con antiangiogénicos intravítreos como monoterapia en pacientes del Hospital de la Mujer Puebla”**

**TESIS**

**Para obtener el título de la especialidad en Neonatología**

**Autor:**

**Dra. Itzia Marell Bielma Toledo**

**Asesores de Tesis:**

**Dra. Jeannette Cortés Miranda**

**Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce**

**Asesor metodológico:**

**MC Froylán Eduardo Hernández Lara González**

**Puebla, Pue. Noviembre del 2017**



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL AREA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

**“TRATAMIENTO MÉDICO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO CON  
ANTIANGIOGÉNICOS INTRAVÍTREOS COMO MONOTERAPIA EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL LA MUJER PUEBLA”**

TESIS DE ESPECIALIDAD  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. ITZIA MARELL BIELMA TOLEDO**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. JEANNETTE CORTÉS MIRANDA**

PEDIATRA NEONATÓLOGA

**DR. LUIS ALBERTO RAMÍREZ PONCE**

RETINÓLOGO

ASESOR METODOLÓGICO:

**DR. FROYLAN EDUARDO LARA GONZALEZ**

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PUEBLA, NOVIEMBRE DEL 2017

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla bajo la coordinación de la Dra. Jeannette Cortés Miranda, Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce y Dr. Froylán Eduardo Lara González con el título “Tratamiento Médico de la Retinopatía del Prematuro con Antiangiogénicos Intravítreos como Monoterapia en Pacientes del Hospital de la Mujer Puebla”, hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE.

---

Dra. Jeannette Cortés Miranda

---

Dr. Luis Alberto Ramírez Ponce

---

MC. Froylán Eduardo Hernández Lara

## AGRADECIMIENTOS

*“A generous heart, kind speech,  
and a life of service and compassion are the things  
that renew humanity.”*

*-Buddha.*

Agradezco al creador de este universo por permitirme vivir una vida plagada de retos, por darme la fuerza para valorar la belleza de la vida a través de ellos y usarlos como bases para lo concerniente a mi vida y mi futuro, por las maravillosas cosas que ha permitido que vean mis ojos, por no dejarme ceder, por acercarme a mis sueños.

Constituyen los cimientos de cada una de las etapas de mi desarrollo todos y cada uno de ustedes – Mi mami, mi Papi, Carlos y Ricky y a mis bebés: Said, Erion y Farid – quienes han destinado tiempo para enseñarme cosas nuevas, brindarme aportes invaluable que servirán para toda mi vida, desde decir mis primeras palabras, seguir mis primeros pasos, escuchar mis primeras lecturas, contestar mis primeras preguntas, hasta leer los agradecimientos de mi tesis de posgrado jaja.. gracias por acompañarme en esta larga jornada académica, por estar a mi lado, por las palabras de aliento, por el apoyo incondicional, por el cariño interminable, no sólo son lo más importante, son TODO para mí.

A mis amigos y amigas, por ser auténticos, forman parte del conjunto que le permitió al tiempo ser más ameno, al compartir los sueños, las visiones, las sonrisas, y llenar mis recuerdos de buenos momentos.

Gracias a mis asesores: Dra.Cortés, Dr. Luis y Dr. Froylán y a quienes recorrieron a mi lado este camino, por recordarme que el plan siempre fue, seguir hacia adelante y nunca quitar la vista del sendero.

A mis niños, mis pacientes, son mi inspiración. En mi pasado, en mi presente y en mi futuro, todo esto ha sido, es y será para ustedes.

## INDICE

I.	Resumen .....	1
II.	Introducción.....	3
III.	Antecedentes generales .....	5
IV.	Antecedentes específicos .....	8
V.	Justificación .....	18
VI.	Planteamiento del Problema.....	20
VII.	Objetivos .....	21
VIII.	Metodología .....	22
IX.	Bioética .....	25
X.	Resultados .....	26
XI.	Discusión .....	37
XII.	Conclusiones .....	39
XIII.	Fortalezas y debilidades .....	41
XIV.	Bibliografía .....	42
XV.	Anexos .....	45

## I. RESUMEN

### “TRATAMIENTO MÉDICO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO CON ANTIANGIOGÉNICOS INTRAVÍTREOS COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

*Autores: Bielma T. I.M. Residente de 5º año de neonatología, Cortés M. J Pediatra Neonatóloga, Ramirez P. L. A., Oftalmólogo Retinólogo, Lara G. F. E. Maestro en ciencias.*

**INTRODUCCIÓN:** La retinopatía del prematuro es una enfermedad caracterizada por proliferación de tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular que potencialmente puede provocar ceguera.

**OBJETIVO:** Determinar diferencias con el uso de Ranibizumab en comparación Bevacizumab intraocular en pacientes prematuros con retinopatía del Hospital de la Mujer Puebla.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio Observacional, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico y homodémico. en pacientes del servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer Puebla (H.M.P.), con diagnóstico clínico de retinopatía mediante oftalmoscopia directa del 1ro de enero del 2016 al 28 de agosto del 2017. La muestra fue convencional, con expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión: prematuros menores de 34 SDG que nacieron en el H.M.P. con diagnóstico de ROP que requirieron tratamiento antiangiogénico intraocular, con seguimiento mínimo de 4 semanas posterior a la aplicación, con firma de consentimiento informado. Se llevaron a cabo medidas de tendencia central como frecuencia, media, porcentajes y análisis de la incidencia de ROP.

**RESULTADOS:** Se encontró mayor porcentaje en la remisión de casos con el uso de Bevacizumab en comparación con Ranibizumab (70% vs 66.6%), sin embargo

se consideró al Ranibizumab como un medicamento más seguro por presentar menor gravedad de efectos adversos (Hemorragia retiniana: 3.9% vs Tracción y desprendimiento de retina: 50% con bevacizumab), 21 pacientes (19%) presentaron mejoría con el uso de bevacizumab en comparación con 19 pacientes (18.6%) que recibieron tratamiento con Ranibizumab, se encontró un porcentaje requiriendo segunda aplicación para ambos medicamentos (Bevacizumab: 9% vs Ranibizumab: 8.8%).

**CONCLUSIÓN:** Aunque ambos medicamentos demostraron ser eficaces, se demostró al Ranibizumab como más seguro; se sugiere el implemento oportuno del uso de cualquiera de ambos medicamentos en donde no es posible el uso de terapia laser.

## II. INTRODUCCIÓN.

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa grave con detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina en el prematuro, con mecanismos compensatorios con regresión o curación espontánea pero que generalmente causa una aberrante vascularización de la retina o ceguera.<sup>(1)</sup>

La enfermedad fue descrita como fibroplasia retrolental por Theodore Lasater Terry en 1942. En 1980, se le denominó retinopatía del prematuro y el término fibroplasia retrolental se usó para los estudios cicatrizales. En 1951 Campbell asoció la oxigenoterapia como factor desencadenante de este problema.

Durante el periodo de la epidemia de ROP que ocurrió en E.U. entre 1948 a 1952, en ese entonces denominado como fibroplasia retrolental, la tasa de supervivencia de los prematuros con peso al nacimiento menor de 1000 g era menor del 10%. Para la década de los 80, debido a una mejoría en el cuidado neonatal, la tasa de supervivencia incrementó cuatro veces. Esos neonatos de bajo peso al nacimiento, quienes se encuentran en mayor riesgo de desarrollar ROP, suelen vivir en nuestra época, pero en 1950 no sobrevivían lo suficiente como para permitir que la enfermedad se desarrollara. Con un incremento paulatino de nuevos casos desarrollándose a nivel mundial, surgió la necesidad de desarrollar un sistema de clasificación adecuado para la enfermedad, y en 1951 el Dr. P. Heath introdujo el término “retinopatía de la prematurez” y con ello la supresión de la oxigenoterapia en los cuneros, observándose secuelas sistémicas de tipo neurológico y en ocasiones, la muerte de los neonatos.<sup>(2,3)</sup>

En la década de los 60 hubo un manejo más liberal de la oxigenoterapia que coincidió con una mejora tecnológica en los cuneros, lo que permitió que los recién nacidos de menor peso y menos semanas de gestación, al momento de su

nacimiento, tuvieran más oportunidades de supervivencia y, por lo tanto, un aumento en la incidencia de ROP.<sup>(4)</sup>

Se estima que en países altamente industrializados la tasa de mortalidad infantil (TMI) es muy baja <9/1000 nacidos vivos y la tasa de ceguera por ROP es de 10%, mientras que en los países con altas tasas de mortalidad infantil (encima de 60/1000), la tasa de ceguera por ROP es extremadamente bajo, lo cual nos orienta a pensar que actualmente la ROP es detectada y tratada en muy pocos centros, demandando una detección y manejo oportunos procurando las mismas posibilidades de desarrollo visual a los prematuros que al resto de los recién nacidos.<sup>(1)</sup>

### III. ANTECEDENTES GENERALES

La retinopatía del prematuro es un trastorno en la retina de los niños prematuros de bajo peso, caracterizado por proliferación de tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular que potencialmente puede provocar ceguera. Consiste en la interrupción de la vasculogénesis normal y formación de neovasos, los cuales proliferan en forma desordenada dando como resultado neovascularización, hemorragia vítrea y modificación de la matriz vítrea con aumento de fibroblastos, mismos que se contraen y producen desprendimiento de retina.<sup>(4)</sup>

El nacimiento prematuro es causa directa del 27% de las muertes neonatales. En el año 2009 en América Latina, se reportó que los recién nacidos <28 semanas de gestación, tenían una prevalencia del 33-73% y para el 2011, la cifra se modificó de entre 6.6% a 82% con cualquier tipo de ROP. La retinopatía del prematuro severa se ha documentado con prevalencias más bajas que van del 1.2% a 23.8%.<sup>(5)</sup>

En México, las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos <32 SDG tiene una amplia variación de acuerdo a las diferentes instituciones y va de 10.6 a 45.8% (Orozco-Gómez 2066, Ramírez-Ortiz, 2008, Vázquez Y, 2012). En cambio, en países desarrollados la incidencia reportado es de 60% en los <1500 gr. En países en vías de desarrollo esta cifra es variable y depende de los recursos.<sup>(6)</sup>

La ROP se presenta en los nacidos con muy bajo peso para edad gestacional. Muchos estudios sugieren que el peso bajo al nacimiento, la prematuridad y la severidad de la enfermedad de base, -por ejemplo síndrome de distress respiratorio (SDR), displasia broncopulmonar (DBP) y sepsis son factores que se relacionan, y aunque recientemente se han descrito otros factores asociados, la severidad de la enfermedad parece ser mayor predictor de la gravedad de la retinopatía. <sup>(1)</sup>

Dhaliwal et al descubrieron que la ROP ocurre con mayor frecuencia y severidad en aquellos con peso bajo para la edad gestacional (PBEG) en comparación con aquellos con peso adecuado para edad gestacional (PAEG). En una revisión de 1413 neonatos con peso menor de 1500 gramos o 26-31 SDG, neonatos con peso <p10 tienen mayor riesgo de desarrollar cualquier estadio de retinopatía en comparación con los que tienen PAEG ( $p < 0.01$ ) y tuvieron mayor riesgo de una forma severa de la enfermedad (26-27 SDG,  $p < 0.01$ ; 28-31 SDG,  $p = 0.01$ ).<sup>(5)</sup>

Algunos reportes indican una disminución en la incidencia de la progresión de la enfermedad en neonatos de raza negra. El mecanismo exacto no ha sido descrito. Bizzaro et al demostraron una fuerte predisposición genética a presentar retinopatía del prematuro cuando se compararon gemelos monocigóticos con gemelos dicigóticos.<sup>(7)</sup> En cuanto al sexo, aunque algunos reportes indican mayor predilección en el sexo masculino, el estudio CRYO-ROP no demostró diferencias en cuanto al sexo.<sup>(8)</sup>

La vasculatura de la retina comienza su desarrollo alrededor de las 16 semanas de gestación (SDG). Su crecimiento es circunferencial y al término del embarazo es completamente madura. El nacimiento pretérmino resulta en el cese de la maduración normal de la retina vascular. La exposición del neonato prematuro a la hiperoxia altera la regulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés *vascular endothelial growth factor*), los vasos

sanguíneos cursan con vasoconstricción y se obliteran, causando alteraciones en el desarrollo normal de la retina vascular.<sup>(4)</sup>

El oxígeno y los nutrientes se distribuyen en la retina por difusión a partir de una red capilar. La retina continúa su crecimiento en espesor y finalmente sobrepasa el riego vascular. Con el tiempo, la retina presenta hipoxia que condiciona proliferación de vasos sanguíneos; esta hipoxia-vasoproliferación corresponde a estadio II de la ROP.<sup>(7)</sup>

Se han identificado dos factores angiogénicos que participan en la vascularización de la retina, el VEGF (de sus siglas en inglés vascular endothelial growth factor) y el IGF-1 (de sus siglas en inglés insulin-like growth factor). 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. En algunos casos se puede dar un desarrollo normal de la retina inmadura en los prematuros sin desarrollar retinopatía, en otros casos las condiciones de hipoxia o hiperoxia alteran dicho proceso generando la ROP.<sup>(8)</sup>

Ante un agente tóxico, como el oxígeno, se interrumpe la vasculogénesis, pudiendo permanecer sin cambios días o semanas, (se ha determinado que más de 10 horas de oxígeno inspirado sin control puede ser responsable de producir un cierre definitivo de los vasos sanguíneos). Casi la totalidad de los recién nacidos pretérmino (RNPT) que desarrollan algún estadio de ROP grados I-II completan su vascularización sin problemas, con una resolución total de la enfermedad.<sup>(9)</sup>

#### IV. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La clasificación de la ROP es de acuerdo a la ubicación y el grado de la cicatrización que ha ocurrido en la retina. Los números de zona se refieren al diagrama de Clasificación Internacional de la retinopatía del prematuro que designa tres zonas en la retina.

Zonas:

- 1 ó polo posterior: Centrado en la papila, un círculo cuyo radio es el doble de la distancia papila-mácula.
- 2 ó Retina periférica: Centrado en la papila, abarca una zona circular entre el círculo interior de la zona I y una circunferencia exterior hasta la ora serrata nasal.
- 3 ó extrema periférica: Zona residual en forma de medialuna entre el círculo exterior de la zona II y ora serrata del lado temporal.

Grados:

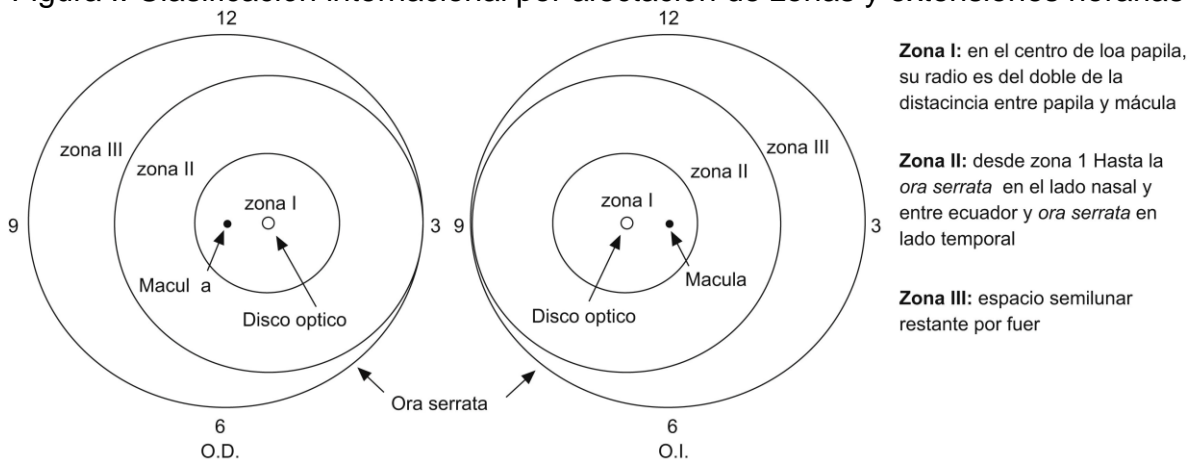
- I. Línea de demarcación de una zona avascular con bordes nítidos pero no sobre elevado.
- II. Línea de demarcación sobre elevada de la zona avascular o “cordón”. Cresta o muralla.
- III. Proliferación fibrovascular extrarretinal con vasos terminales en “abanico”, con “ovillos” vasculares y hemorragias sobre el “cordón”.
- IV. Desprendimiento traccional de retina periférico.
  - a. El desprendimiento no llega a la zona macular o fóvea.
  - b. El desprendimiento llega hasta la mácula o fóvea.
- V. Desprendimiento total de retina (fibroplasia retrolental) que, a su vez, se clasifica según la conformación que adopte la retina desprendida en forma de un “túnel” abierto o estrecho.

**Enfermedad Plus:** Al agregarse alteración de los vasos a nivel de su emergencia papilar que puede corresponder con: dilatación venosa, tortuosidad leve, moderada a grave; tortuosidad grave con dilatación arterial y venosa. neovascularización del iris, turbidez vítrea

**Enfermedad Umbral:** Se define como la afectación de 5 sectores continuos u 8 discontinuos de grado 3 Plus en zona I o II.

**ROP agresiva posterior:** Es una variante de I ROP que presenta lesiones en zona I y II posterior, con formación de una etapa 3 (neovascularización retinal) habitualmente plana, de crecimiento intra-retinal, sumado a enfermedad plus prominente en los cuatro cuadrantes. La zona II posterior se define como el área circular de retina cuyo centro es la papila y cuyo radio es el triple de la distancia de la papila a la fovea

Figura I. Clasificación internacional por afectación de zonas y extensiones horarias



**Zona I:** en el centro de la papila, su radio es el doble de la distancia entre papila y mácula

**Zona II:** desde zona I hasta la *ora serrata* en el lado nasal y entre ecuador y *ora serrata* en lado temporal

**Zona III:** espacio semilunar restante por fuera

International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) (Arch Ophthalmol, 2005)

Actualmente existe poca evidencia acerca de la saturación óptima en RNPT. Un estudio multicéntrico demostró que la terapia con más oxígeno en pacientes que ya tienen ROP severa, no disminuyó la progresión de la enfermedad ni el número de tratamientos retinianos con láser, pero sí aumentó el número de complicaciones pulmonares. Si bien no hay suficientes estudios aleatorizados, los

publicados hasta la fecha muestran que saturaciones entre 87% y 94% serían beneficiosas y no aumentarían la incidencia de mortalidad ni de parálisis cerebral.

En el recién nacido prematuro, la fisiología del transporte y entrega de oxígeno a los tejidos, intervienen varios factores:

1. Capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, que depende de la concentración de hemoglobina (1 g une 1,34 ml de O<sub>2</sub>)
2. Gasto cardíaco, que varía para permitir mantener un transporte normal de O<sub>2</sub> ante bajos niveles de Hb (gasto cardíaco: >150 ml/kg/min)
3. Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno: el RN tiene 75% de hemoglobina fetal (HbF) y 25% de Hemoglobina adulta (HbA). La HbF interacciona muy pobremente con el compuesto que facilita la liberación de O<sub>2</sub> a los tejidos (2-3 difosfoglicerato: 2-3 DPG), lo cual aumenta su afinidad por el O<sub>2</sub> con escasa liberación a nivel tisular. Durante la vida intrauterina, esto permite una adecuada extracción de O<sub>2</sub> desde la placenta. Después del nacimiento, la entrega de O<sub>2</sub> (diferencia entre el contenido arterial y venoso) aumenta gradualmente debido al incremento de HbA, permitiendo mayor liberación de oxígeno a los tejidos.<sup>(10,1)</sup>

Los criterios de selección muy restrictivos para la detección de ROP no pueden ser utilizados en los países de América Latina debido a diferencias en sus características sociales y diversos procedimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

En México, la Secretaría de Salud y el grupo ROP México; sugieren tamizaje a la siguiente población:

- Todos los recién nacido pretérmino de  $\leq 34$  semanas de edad gestacional y/o  $< 1750$  gr de peso al nacimiento.
- A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino  $> 34$  SDG y con peso al nacimiento  $\geq 1750$  gr que hayan recibido oxígeno suplementario.
- A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados.

Debe realizarse revisión de retina con oftalmoscopio binocular indirecto, bajo dilatación pupilar, con blefaróstato y depresión escleral para detectar retinopatía del prematuro, a los recién nacidos:

- Con peso  $\leq 1500$  gr al nacimiento o edad gestacional de  $\leq 30$  semanas.
- Lactantes seleccionados con peso al nacimiento de entre 1500 y 2000 gr o edad gestacional de  $> 30$  semanas con curso clínico inestable
- Que requieran apoyo cardiorrespiratorio y aquellos considerados en alto riesgo por su médico tratante<sup>(1)</sup>

Tabla I. Momento de la primera exploración para la búsqueda de ROP

Edad gestacional al nacimiento	Edad del examen inicial (semanas)	
	Edad post-menstrual	Edad cronológica
22	30-31	8-9
23	30-31	7-8
24	30-31	6-7
25	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-36	4-5
32	36-37	4-5

(Academia Americana de Pediatría, Febrero 2006. UK Retinopathy of Prematurity Guideline, Dic. 2007)

Los controles de fondo del ojo podrán finalizarse cuando se confirme alguno de los siguientes hechos:

- Edad post-menstrual de 45 semanas y ausencia de enfermedad pre-umbral
- Vascularización en zona III, si previamente no ha existido ROP y si la EG postmenstrual es superior a 36 semanas.
- Regresión de ROP con seguridad de no reactivación que se define, cuando al menos en 2 exámenes sucesivos exista lo siguiente:
  - a. Resolución parcial que progresa a resolución completa
  - b. Cambio de color en la cresta monticular de color salmón a rosa. <sup>(1)</sup>

#### Estrategias preventivas

El tratamiento ablativo de la retina para la ROP amenazante para la vista ha reducido drásticamente la incidencia de ceguera debida a la retinopatía. La crioterapia, la laserterapia y más recientemente los agentes antifactor de crecimiento endotelial vascular están disponible para evitar la angiogénesis durante el período crítico de la patogénesis de la ROP. Sin embargo, éstas técnicas son invasivas y ninguna es universalmente efectiva. La prevención de la ROP amenazante para la vista persiste como un importante reto de las unidades neonatales.

Tabla 2

Principales factores de riesgo asociados con la retinopatía de la prematuridad

<b>Factores de riesgo</b>	<b>Circunstancias clínicas</b>	<b>Mecanismo</b>
<b>Oxígeno</b>	Oxigenoterapia incontrolada, transfusiones de hematíes y eritropoyetina	Hiperoxia que degrada el HIF-1. Hematíes adultos ricos en HbA y 2-3 DPG
<b>Antioxidantes</b>	Bilirrubina y vitamina E	Prevención de formación y eliminación de radicales libres
<b>Crecimiento</b>	Sepsis, enterocolitis necrotizante y broncodisplasia pulmonar	Disminución de síntesis IGF-1 (VEGF necesita IGF – 1 )
<b>Otros</b>	Agente tensioactivo precoz, hipercarbia, corticoides prenatales, esteroides posnatales, parto vaginal, nutrición parenteral larga y susceptibilidad genética	Prevención de broncodisplasia, corticoides prenatales protectores y posnatales favorecedores de la ROP. La nutrición parenteral está asociada a sepsis, broncodisplasia y enterocolitis necrotizante. Mutación del gen de Norrie asociadas a la ROP

*Oxigenoterapia juiciosa.*

El oxígeno debería administrarse en la cantidad que sea absolutamente necesaria. Si bien no existen informes publicados de ensayos de casos y controles, existen varios trabajos de un amplio número de series de casos en lo que cuando la oxigenoterapia se controló cuidadosamente desde el momento del parto, se redujo significativamente la incidencia de la ROP. Por lo que se recomienda iniciar la monitorización de la SatO<sub>2</sub> desde el momento del parto, durante el transporte intrahospitalario y en los procedimientos fuera de la unidad neonatal. El objetivo es reducir el uso y administración innecesarios de oxígeno y disminuir los cambios bruscos en la concentración de oxígeno.

En la unidad neonatal, los valores recomendados y aceptables de la SatO<sub>2</sub> serían del 85 al 95% para los mayores de 32 semanas de gestación y del 85 al 93% para los menores de 32 semanas de gestación.<sup>(12)</sup>

### *Hipercapnia Permisiva.*

Se han presentado evidencias de que la exposición prolongada a CO<sub>2</sub> deteriora el desarrollo de la vascularización retiniana a través de una elevación de la óxido nítrico sintasa endotelial que induciría a un estrés nítrico. Este efecto de la hipercapnia es independiente de la hiperemia. No obstante, en un estudio retrospectivo de casos y controles en RN pretérmino ni la PaCO<sub>2</sub>, ni la duración de la hipercapnia o de la hipocapnia se asociaron al desarrollo o la gravedad de la ROP. Por esto, en aquellos niños que precisen respiración asistida, se podría permitir una PaCO<sub>2</sub> hasta un límite superior de 50-55 mmHg, siempre que se mantenga un pH por encima de 7,25. Esta hipercapnia permisiva permitiría minimizar los parámetros respiratorios, reducir el volutrauma y con ellos la tendencia a la enfermedad pulmonar crónica y la necesidad de oxigenoterapia prolongada.<sup>(11)</sup>

### *Uso juicioso de las transfusiones sanguíneas.*

Las transfusiones de concentrados de hematíes y el tratamiento con eritropoyetina (EPO), fundamentalmente en tratamiento precoz, están asociadas de forma significativa con un mayor riesgo de ROP grave. Por esto, deberíamos indicar transfusiones de concentrados de hematíes solo cuando el hematocrito cae por debajo de los siguientes rangos: 1) inferior al 40% en niños con respiración asistida; 2) inferior al 35% en niños con enfermedades cardiopulmonares pero que no precisan respiración asistida; 3) inferior al 30% en neonatos enfermos sin manifestaciones cardiopulmonares; 4) inferior al 25% en neonatos con anemia sintomática, y 5) inferior al 20% en anemia asintomática.<sup>(12)</sup>

### *Suplementación con vitamina E*

La suplementación con vitamina E se ha asociado con un riesgo reducido de ROP grave en algunos estudios y el meta análisis ha indicado que es una estrategia útil. Todos los neonatos en situación de riesgo de desarrollar ROP (inferior 1500 gr e

inferior a 32 semanas de EG) deben recibir un suplemento diario de 5 mg o 5 U de vitamina E en forma de alfatocoferol, que deberá prolongarse durante 6 meses. En caso de monitorizar los niveles séricos, éstos deberán permanecer inferiores a 3,5 mg/dL<sup>(11)</sup>

La fotocoagulación láser es el tratamiento estándar para ROP, sin embargo en el estudio del tratamiento temprano para la retinopatía del prematuro (ETROP, por sus siglas en inglés “Early Treatment For Retinopathy of Prematurity”), 9.1% de los pacientes tuvieron resultados estructurales desfavorables. En resumen, una zona periférica de la retina se destruye durante el proceso ablativo y generalmente no se alcanza una vascularización normal. <sup>(13)</sup>

Otra opción terapéutica para la ROP es el uso de inyecciones intravítreas (IVI) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF). Las ventajas de las inyecciones intravítreas de los agentes anti –VEGF incluye menor tiempo de administración, menores riesgos de la anestesia general en el recién nacido pretérmino inestable, y menor riesgo de resultados desfavorables en la zona 1 de ROP, por eso y otros motivos el uso IVI de los anti – VEGF para el tratamiento de ROP ha obtenido mayor popularidad.

Bevacizumab (Avastin; genentech Inc, San Francisco, Ca) y Ranibizumab (Lucentis; Genetech Inc) son los dos anti – VEGF con diferentes tamaños moleculares, estructuras y vida media. Ambos han demostrado eficacia en el tratamiento de la ROP tipo 1.

Bevacizumab fue el primer anti – VEGF usado para el tratamiento de ROP, posteriormente se utilizó Ranibizumab como una opción terapéutica más segura, debido a menor supresión VEGF sistémica en pacientes con degeneración macular inducida por la edad comparada con el uso de Bevacizumab.<sup>(14)</sup>

En un estudio retrospectivo en neonatos de abril del 2011 a diciembre del 2013 en los hospitales de Changhua Christian y Chang-Gung Memorial en Taiwan se demostró que ambos tenían una respuesta similar en la neovascularización y en la

regresión de la enfermedad plus, y que ninguno de los ojos había presentado recurrencia de ROP después de una respuesta inicial adecuada. La mayoría de los pacientes presentó errores refractarios a partir de 1 año de edad corregida. <sup>(15)</sup>

Harder et al compararon los resultados presentando menores defectos de refracción en los pacientes tratados con bevacizumab versus tratamiento laser. Este estudio reportó una alta incidencia de miopía en un 9% en los pacientes tratados con bevacizumab y un 42% en los tratados con laser. <sup>(16)</sup>

En otro estudio realizado por Martínez-Catellano et al, durante 5 años de seguimiento de administración de Bevacizumab IVI para el tratamiento de ROP se reportó una mejoría ocular y sistémica, sin embargo algunos autores han expresado preocupación en el impacto del neurodesarrollo subsecuente a la administración de anti – VEGF en prematuros. <sup>(17)</sup>

Tabla 3  
 CLASIFICACIÓN PARA EL MANEJO DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

ROP TIPO 1	ROP TIPO II
<p>-Necesitan tratamiento antes de 72 horas a partir del diagnóstico</p> <p>-Considerar ablación periférica con crioterapia o láser</p>	<p><b>Necesitan vigilancia</b></p> <p>-Dar tratamiento si progresa a tipo I.</p> <p>-Zona I en estadio 1 ó 2 sin enfermedad Plus</p> <p>-Zona II en estadio 3 sin enfermedad Plus</p> <p>-La frecuencia de vigilancia</p>
<p>-Zona I, estadio 1, 2 ó 3 , con enfermedad Plus (enfermedad Umbral)</p> <p>-Zona I en estadio 3 sin enfermedad Plus (enfermedad umbral)</p> <p>-Zona II en estadio 3 con enfermedad Plus. (Enfermedad pre umbral)</p> <p>-Zona II en estadio 2 con enfermedad Plus. (Enfermedad pre umbral)</p>	<p><b>Valoración semanal:</b></p> <p>-ROP tipo II</p> <p>-ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III</p>
	<p><b>Valoración quincenal:</b></p> <p>-ROP tipo II</p> <p>-ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III</p>
	<p><b>V. Quincenal:</b></p> <p>-ROP en zona II con Estadio 2 sin enfermedad plus</p> <p>-Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona II</p> <p>Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III</p>
	<p><b>Suspender Vigilancia:</b></p> <p>En caso de regresión de Pre umbral o ROP que se autolimita a las 45 semanas y cuando haya progresión de la vascularización a la zona III.</p>

## V. JUSTIFICACIÓN.

El total de nacimientos en 2016 en el hospital de la mujer fue de 5407, de los cuales el 19.9% fueron pretérmino.

El propósito del tratamiento en los pacientes con retinopatía del prematuro es evitar el desprendimiento de la retina y la ceguera. La terapia con Laser se considera el tratamiento de elección para pacientes prematuros con formas graves de ROP, sin embargo estudios actuales sugieren que los agentes anti-VEGF constituyen una opción cada vez más usada debido a una eficacia terapéutica a corto plazo y seguridad similar a la demostrada con la terapia láser pero a un menor costo, y en comparación a ésta, la administración se realiza en menor tiempo (causando menor estrés al paciente), regresión de la ROP, con mejoría en la enfermedad plus y menor incidencia de miopía.

En el hospital de la Mujer, Puebla, al no contar con terapia láser, se inició la aplicación intraocular con Bevacizumab desde el año 2012 pero a partir del año 2014 se opta por Ranibizumab debido a su fácil accesibilidad a los servicios de salud y mayor seguridad aparente al contar con una presentación de uso oftalmológico que permite la aplicación de una dosis específica en comparación con Bevacizumab, sin embargo no existen muchos reportes sobre cual medicamento ofrece mayor seguridad y mejores resultados para la remisión de la ROP, por lo que es importante determinar cual de las dos opciones terapéuticas representa una mejor opción terapéutica para el manejo de pacientes con retinopatía del prematuro al presentar remisión con el menor número de aplicaciones y menor reporte de efectos adversos.

Esta tesis planteará la base para poder después hacer estudios comparativos con pruebas estadísticas sobre las variables implicadas. Se pretende dar la base científica y describir la experiencia de los servicios involucrados con el uso de Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento de ROP.

Los resultados permitirán a los neonatólogos, pediatras y personal a cargo del cuidado de los recién nacidos hospitalizados en las unidades de terapia intensiva identificar factores prenatales y postnatales que se asocien a desarrollar formas de ROP severas y prevenirlas; al mismo tiempo, disminuir costos en la atención se secuelas que provocan discapacidad prevenible como la ceguera.

Conocer las comorbilidades tanto maternas como del neonato hospitalizado en la UCIN que se asocien al desarrollo de formas severas ROP en nuestro estudio, permite abrir nuevas líneas de investigación que modifiquen factores de riesgo o establezcan la mejor opción terapéutica de manera inicial para mejorar el pronóstico visual de los pacientes y ofrecer una mejor calidad de vida.

## VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La retinopatía del Prematuro, es una patología emergente del cuidado intensivo neonatal, siendo la primera causa de ceguera en la población infantil, la cual es prevenible en un 50%.

El primer anti –VEGF disponible para el tratamiento de ROP en los servicios de salud del estado de Puebla lo constituyó el Bevacizumab, el cual fue sustituido posteriormente por Ranibizumab debido a su presentación de uso oftalmológico. Los avances en el manejo de la ROP apoyan el uso de agentes anti-VEGF en comparación con la terapia láser, sin embargo no existe mucha evidencia para recomendar el uso de Ranibizumab en comparación con Bevacizumab, ni sus posibles efectos adversos, por lo que nos planteamos la siguiente:

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿ El Ranibizumab intraocular es una opción terapéutica eficaz y segura comparada con el Bevacizumab para el tratamiento de la retinopatía del prematuro severa en el Hospital de la Mujer Puebla?

## **VII. OBJETIVOS.**

### **GENERAL**

1. Determinar si existen diferencias con el uso de Ranibizumab en comparación con Bevacizumab intraocular en pacientes prematuros con retinopatía del Hospital de la Mujer Puebla.

### **ESPECÍFICOS**

1. Comparar la eficacia de ambos medicamentos para el manejo de ROP.
2. Enumerar los efectos adversos reportados con el uso de Bevacizumab y Ranibizumab, así como su frecuencia.
3. Determinar el número de aplicaciones requeridas para la remisión completa de la ROP con la administración de cada medicamento.
4. Describir edad, género y fase de la ventilación de los prematuros que presentaron ROP severa con más frecuencia.
5. Describir las principales comorbilidades maternas asociadas a retinopatía del prematuro.

## VIII. METODOLOGÍA.

### 1. **Diseño del estudio:**

Estudio Observacional, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico y homodémico.

### 2. **Muestra y universo:** Tipo de muestra conveniente determinística no aleatorizada, con un universo que engloba recién nacidos prematuros menores de 34 SDG, en el servicio de Neonatología del hospital de la mujer de Puebla, que cuenten con todos los criterios de inclusión, con diagnóstico clínico de ROP severa.

### 3. **Tiempo comprendido para el estudio:** Del 1o de enero del 2016 al 8 de agosto del 2017

### 4. **Procedimiento:** Este estudio no fue sometido al comité de ética debido a que se autorizó el uso de Ranibizumab y Bevacizumab antes del diseño de este estudio. Una vez planteado, se revisó de forma exhaustiva la literatura y se procedió a revisar el expediente clínico de todos los pacientes consignados en la libreta de control del servicio de oftalmología del hospital de la mujer que requirieron tratamiento intravítreo con Ranibizumab desde marzo del 2014 y que fueron diagnosticados con ROP severa de acuerdo al lineamiento técnico para el manejo de la ROP de la secretaria de salud, mediante oftalmoscopia indirecta previa midriasis pupilar con tropicamida más fenilefrina diluida al 50% con ayuda de blefarostato pediátrico e indentador escleral. Los resultados observados se compararon con los obtenidos en los prematuros que recibieron tratamiento con Bevacizumab en los años 2011 al 2014. Los datos obtenidos se capturaron en Excel para su análisis estadístico.

**5. Diseño estadístico:** Las variables cuantitativas se presentan con medidas de tendencia central y las variables cualitativas se presentan en tablas y porcentajes; por factibilidad no nos es posible realizar pruebas estadísticas para verificar si existen diferencias entre el grupo de pacientes que estudiamos en relación a los pacientes sometidos a Bevacizumab, únicamente de manera descriptiva.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Prematuros menores de 34 SDG al nacimiento, que hayan nacido en el Hospital de la Mujer de Puebla con diagnóstico de ROP severo que requirieron tratamiento antiangiogénico intraocular.
2. Prematuros que posterior al tratamiento tuvieron un seguimiento mínimo 4 semanas
3. Prematuros con expediente clínico con el 80% de los datos necesarios para su análisis.
4. Cuyos padres o tutores hayan autorizado participar en el estudio, previo proceso de Consentimiento Informado y firma de documento relacionado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes cuyos padres dieron su consentimiento para la administración del medicamento y que posteriormente decidieron no participar en la investigación.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

1. Prematuros que hayan fallecido al momento del estudio.

## **XI. BIOÉTICA**

### **Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.**

Nuestra investigación emplea la observación, el uso de expediente y protección de la confidencialidad de los datos obtenidos y está basada en la Guidelines for Ethical Review of epidemiological Studies de 1991, así como en el código de Nuremberg de 1947 que sustentan los principios que rigen los experimentos médicos permitidos. Antes de la administración de medicamento se sometió a un consentimiento informado y autorización por los padres de los pacientes con ROP del hospital de la mujer Puebla.

### **Procedimientos de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades del estudio.**

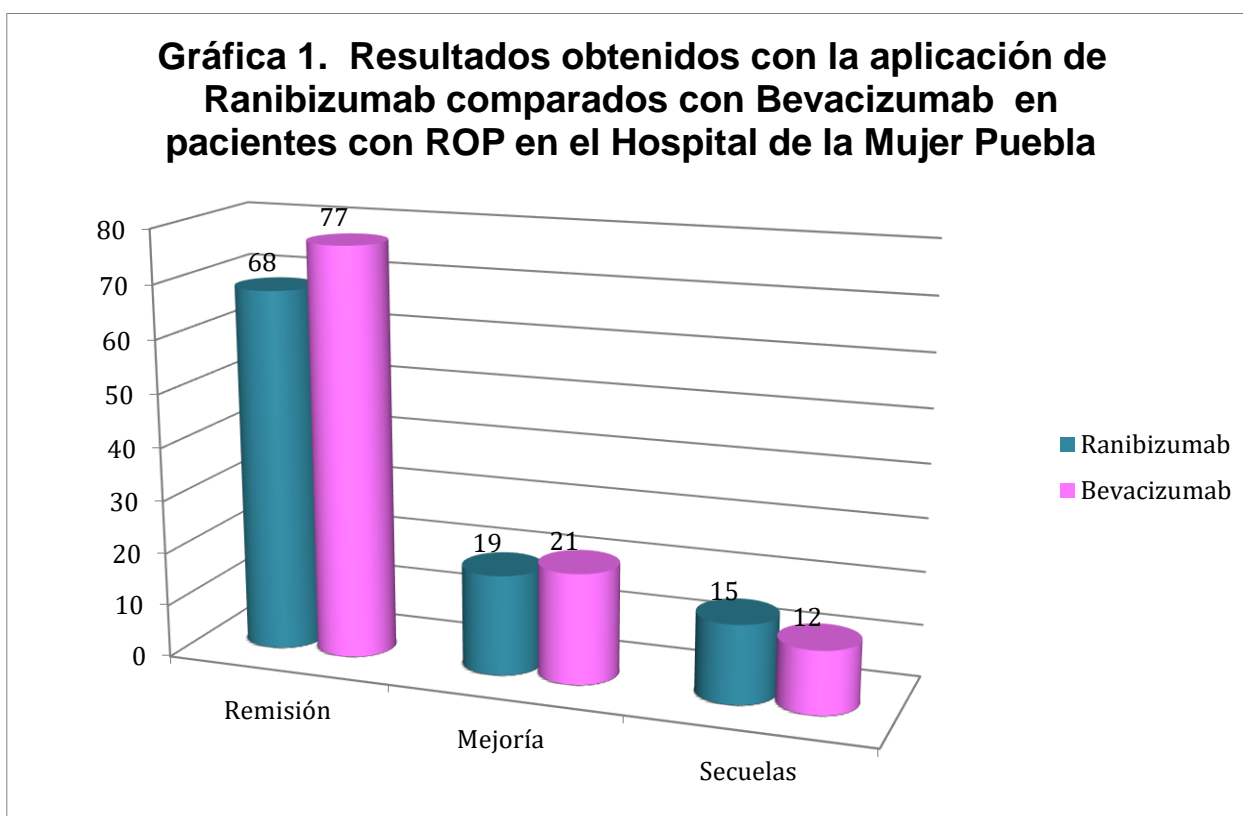
- Se realizaron todos los procedimientos bajo firma del consentimiento informado por el tutor del paciente.
- Se solicitó por escrito acceso a los expedientes clínicos a la dirección del Hospital de la Mujer de Puebla, previa aprobación del comité de Ética e Investigación, especificando la confidencialidad de la información obtenida, enfatizando el uso exclusivo de carácter científico para revisión de las variables.
- Se llevó a cabo la recolección de la información de acuerdo al cronograma aprobado por el comité de enseñanza previo conocimiento y en acuerdo con los tutores científicos y metodológicos, realizando de forma programada análisis de los datos captados mediante programa automatizado.

## **X. RESULTADOS**

Se analizaron un total de 148 expedientes de pacientes diagnosticados con ROP severa que requirieron Ranibizumab durante el periodo de estudio, 46 pacientes fueron eliminados por no contar con alguno de los criterios de inclusión para incluirlos en la muestra, siendo analizados un total de 102 casos. Respecto al estudio realizado en el hospital de la mujer del 31 de marzo del 2011 al 31 de marzo del 2014 en el que se administró Bevacizumab para el tratamiento de la retinopatía del prematuro realizado por la Dra. Virginia Abigail Velasco Juárez, se estudiaron 189 pacientes diagnosticados por ROP, 79 de ellos fueron eliminados por no contar con alguno de los criterios de inclusión, analizando en total 110 casos.

De los resultados obtenidos en los pacientes a los que se aplicó Ranibizumab, predominó la remisión con 68 casos (66.6%), mientras que 19 pacientes presentaron mejoría (18.6%), y 15 pacientes presentaron secuelas, representado en un 14.7%.

En los datos obtenidos de los pacientes que recibieron Bevacizumab predominó la remisión de la ROP en 77 pacientes (70%), hubo mejoría en 21 pacientes (19%). Los pacientes en los que se encontraron complicaciones de ROP fueron 12 pacientes (11%).



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEB

De los 15 pacientes a los que se les administró Ranibizumab y que presentaron secuelas, la más frecuente la constituyó la hemorragia con un total de 5 casos el cual representó el 4.9 %, seguido del desprendimiento de retina con 4 casos 3.9%, y endotropia con 4 casos con 3.9% y 2 casos en lo que se presentó retracción en 1.9%.

Dentro de las complicaciones de la administración de Bevacizumab encontramos desprendimiento de retina en 6 pacientes (5.8%), hemorragia subretiniana con tracción de ojo 4 (3.6%), 1 paciente presentó endotropia y 6 (5.4%) retracción.

Tabla 4. TOTAL DE SECUELAS EN PACIENTES CON ROP QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON RANIBIZUMAB EN COMPARACION CON BEVACIZUMAB.			
Administración Ranibizumab (102 pacientes)		Administración Bevacizumab (110 pacientes)	
1. Desprendimiento de retina	4 (3.9%)	1. Desprendimiento de retina	6 (5.8%)
2. Hemorragia subretiniana	4 (3.9%)	2. Hemorragia subretiniana + tracción ojo	4 (3.6%)
3. Endotropia	4 (3.9%)	3. Endotropia	1 (1.1%)
4. Retracción	2 (1.9%)	4. Retracción	6 (5.4%)

**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

Del total de los pacientes que recibieron tratamiento con ranibizumab, se reportó que 9 pacientes requirieron que se administrara una segunda dosis, de los cuales 2 presentaron remisión, 4 presentaron mejoría y 3 presentaron secuelas.

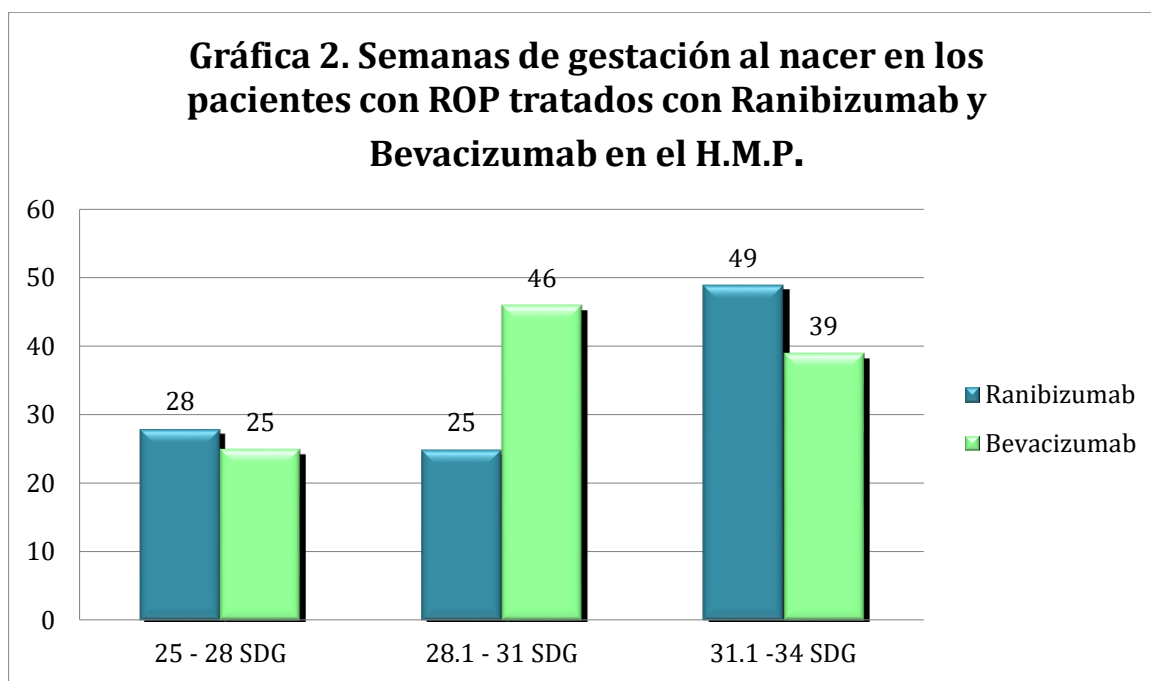
Por otra parte, de todos los pacientes que recibieron Bevacizumab, 10 pacientes requirieron una segunda dosis del medicamento, los cuales presentaron secuelas.

<b>Tabla 5. Total de pacientes que recibieron 2a dosis de antiangiogénico y resultados del tratamiento.</b>					
<b>Ranibizumab</b>			<b>Bevacizumab</b>		
<b>Num. De pacientes que requirieron 2ª dosis</b>	9 (8.8%)		<b>Num. De pacientes que requirieron 2ª dosis</b>	10 (9.0%)	
	Remisión:	2 (1.9%)		Remisión:	0
	Mejoría:	4 (3.9%)		Mejoría:	0
	Secuelas:	3 (2.9%)		Secuelas:	10 (9%)

**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

En relación al sexo de los pacientes tratados con Ranibizumab, 48 prematuros (47%) fueron masculinos y 54 ( 52.9%) fueron del sexo femenino. Mientras que el sexo de los pacientes con ROP que recibieron tratamiento con Bevacizumab fueron 64 (58%) masculinos y 45 (42%) fueron femeninos.

En las semanas de gestación al nacimiento, en el grupo que recibió Ranibizumab con 25-28 SDG se encontraron 28 prematuros (27.4%), en el grupo de 28.1-31 SDG, 25 (24.5%) y en el grupo de 31.1-34 SDG fueron 49 (48%). Teniendo un promedio de 30.3 SDG al nacimiento. Mientras que en los que recibieron tratamiento con Bevacizumab, el grupo comprendido entre 25 a 28 SDG: fueron 25 pacientes (22.8%), los de 28.1 a 31 SDG: 46 pacientes (42%), mientras que los de 31.1 a 34 SDG fueron 39 pacientes (35.5%), con un promedio de 32.4 SDG al nacimiento.

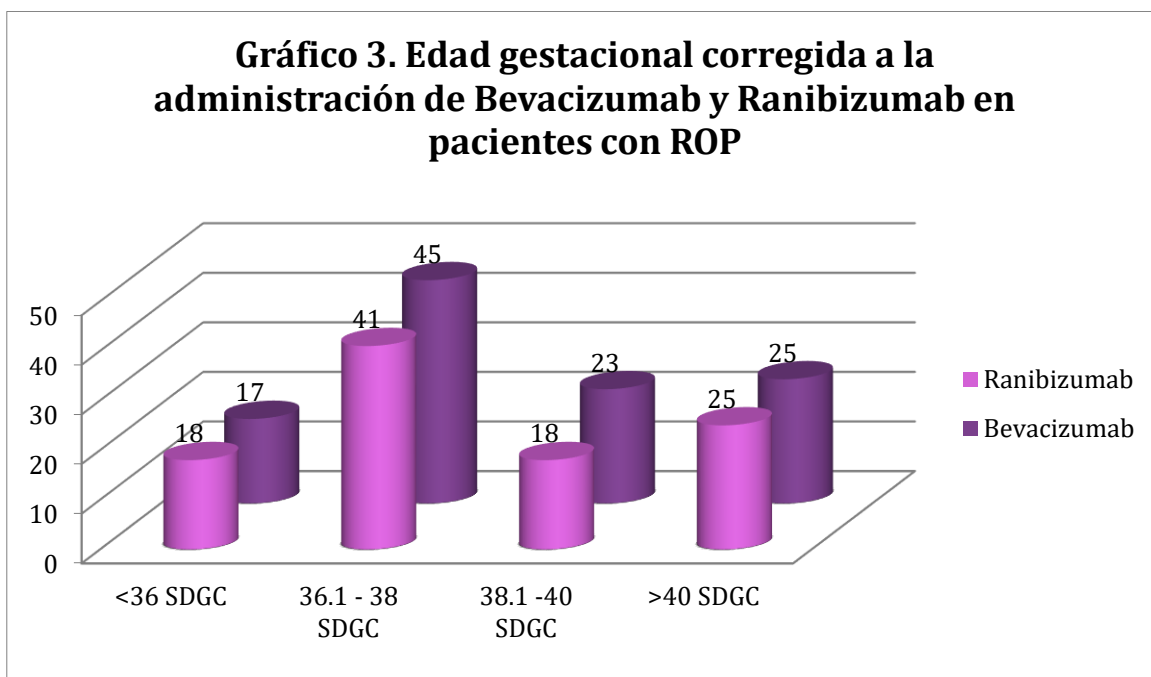


**FUENTE:** EXPEDIENTES CLÍNICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

En cuanto al peso que presentaron los recién nacidos al momento de la aplicación de Ranibizumab en el grupo de <1500 gramos, se detectaron 17 pacientes (16.6%), en 1501-2000 gr. 58 (56.8%), de 2001-2500 g: 20 (19.6%) y en el grupo >2500 g: 7 (6.8%). El peso promedio al momento de la aplicación de Ranibizumab fue de 1830 gramos.

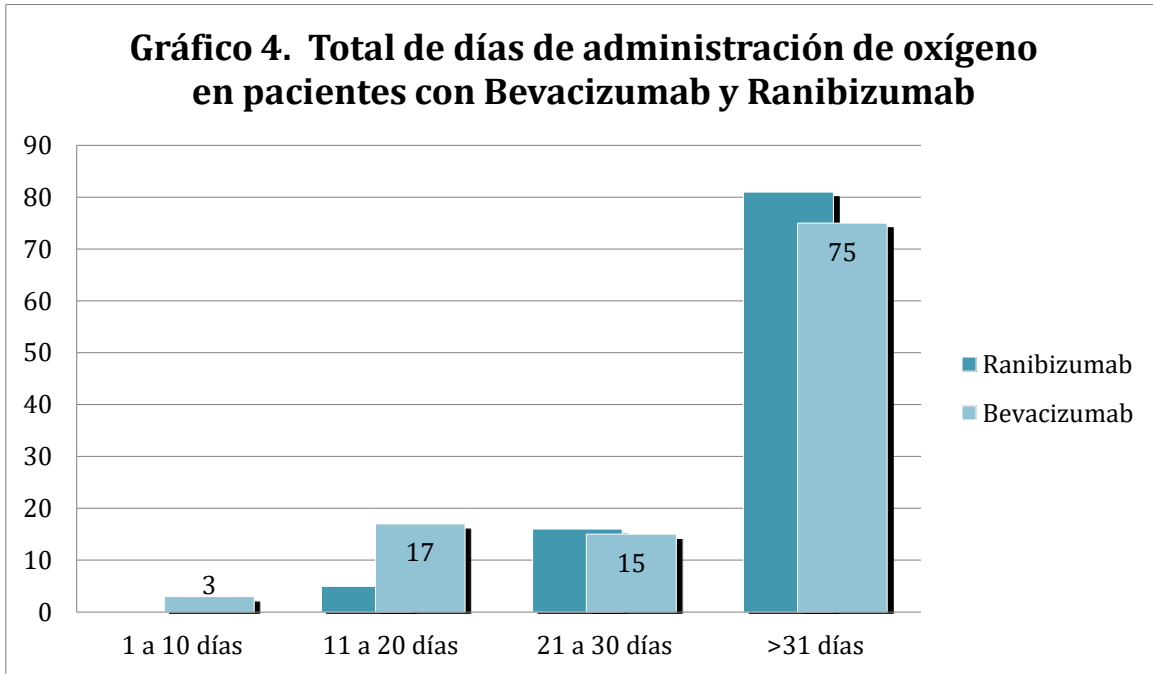
El peso en los pacientes al momento de la aplicación de bevacizumab fue distribuido de la siguiente forma: se reportó un peso menor de 1500 gr en 8 pacientes (7.3%), en el grupo de 1500 a 2000 gr.: 53 pacientes (48.2%), 42 pacientes en el grupo de 2001-2500 gr. (38.2%) y por último siendo menor el grupo de mayores de 2500 gr. Al momento de la aplicación de bevacizumab con 7 pacientes (6.4%)

En los pacientes a los que se administró Ranibizumab la edad corregida fue <36 SDGC en 18 (17.6%), de 36 a 38 SDGC en 41 (40.1%), en los de 38.1-40 SDGC de 18 (17.6%) y en los mayores de 40 SDGC: 25 (24.5%). Las semanas de gestación corregidas promedio al momento de la administración de ranibizumab fue de 37.5. Mientras que en el grupo a quienes se administró Bevacizumab fue de 17 pacientes (15.5%) en menores de 36 SDGC, de 36.1 a 38 SDGC: 45 (41%), de 38.1 a 40 SDGC 23 pacientes (21%), y en mayores de 40 SDGC: 25 pacientes (22.7%)



FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

Los pacientes con retinopatía que fueron tratados con Ranibizumab requirieron oxígeno durante 11 a 20 días en 5 prematuros (4.9%), de 21-30 días: 16 (15.6%), y 31 días o más: 81 (49.4%). Mientras que los pacientes tratados con Bevacizumab usaron oxígeno durante 1 a 10 días: en 3 casos, de 11 a 20 días: 17 (15.5%), de 21-30 días: 15 (13.6%), y 31 días o más: 75 (68.2%) pacientes.



**FUENTE:**EXPEDIENTES CLÍNICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

El tiempo de ventilación mecánica controlada (Fase III) no fue requerida en 38 pacientes (37.2%), mientras que se utilizó de 1-10 días en 34 pacientes (33.3%), de 11-20 días: 15 (14.7%), de 21-30 días: 4 (3.9%) y >30 días: 11 (10.7%). El promedio de uso de ventilación mecánica de estos pacientes fue de 10.3 días.

De la población en estudio que recibió tratamiento con bevacizumab, 28 pacientes no ameritaron ventilación mecánica (25.5%), de 1 a 10 días: 43 (39%), 11 a 20 días: 12 (11%) de 21 a 30 días: 11 (10%), y más de 30 días: 16 (14.5%). El promedio de uso de ventilación mecánica en estos pacientes fue de 9 días.

**Tabla 6. Comparación de tiempo de ventilación mecánica controlada (Fase III) en los pacientes con ROP que ameritaron tratamiento con Ranibizumab y Bevacizumab en el H.M.P**

	<b>Ranibizumab N=102 (%)</b>	<b>Bevacizumab N=110</b>
<b>No ameritaron</b>	38	28
<b>1- 10 días</b>	34	43
<b>11 – 20 días</b>	15	12
<b>21 – 30 días</b>	4	11
<b>≥ 30 días</b>	11	16

**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

El CPAP nasal (fase II de la ventilación) en los pacientes que recibieron tratamiento con Ranibizumab no fue requerido en 4 pacientes, se utilizó de 1-10 días en 44 neonatos (43.1%), de 11-20 días: 36 (35.2%), de 21-30 días: 12 (11.7%) y más de 31 días: 6 (5.8%). El promedio de uso del CPAP nasal fue de 14 días.

Los pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab que ameritaron fase II durante 1 a 10 días fue de 55 (50%), de 11 a 20 días: 41 (37.2%), de 21 a 30 días: 10 (9%) y  $\geq 31$  días: 4 (3.6%). El promedio para el uso de fase II de ventilación para los pacientes fue de 12 días.

**Tabla 7. Comparación de tiempo de uso de CPAP nasal (Fase II) en los pacientes con ROP que ameritaron tratamiento con Ranibizumab y Bevacizumab en el H.M.P**

	<b>Ranibizumab</b>	<b>Bevacizumab</b>
<b>No ameritaron</b>	4	0
<b>1- 10 días</b>	44	55
<b>11 – 20 días</b>	36	41
<b>21 – 30 días</b>	12	10
<b><math>\geq 31</math> días</b>	6	4

**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

De la población de estudio que recibió tratamiento para la ROP severa con Ranibizumab, el 100% ameritó aporte de oxígeno mediante fase I (casco cefálico, oxígeno indirecto, puntas nasales) durante 1-10 días 8 pacientes (7.8%), de 11-20 días: 26 (25.4%), de 21-30 días: 30 (29.4%), más de 31 días: 38 (37.2%). El promedio para uso de fase I de ventilación fue de 28 días.

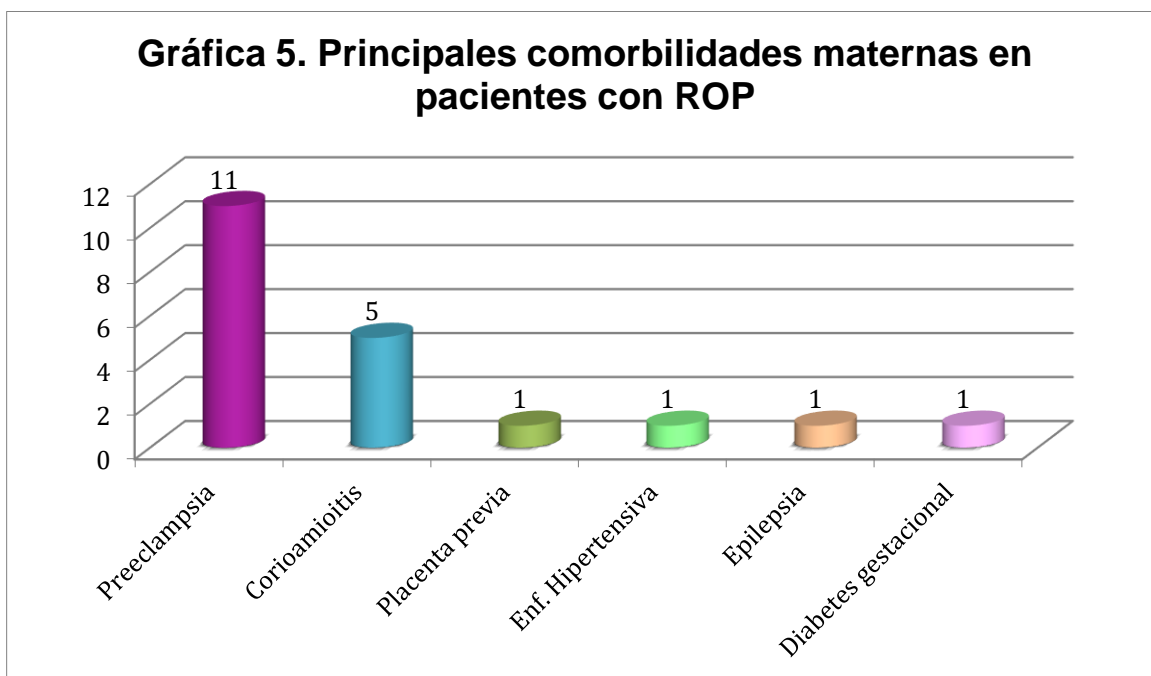
Los pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab y que ameritaron fase I de ventilación fueron 67 pacientes (61%) durante 1 a 10 días, de 11 a 20 días: 24 (22%), de 21 a 30 días: 13 (12%),  $\geq 31$  días: 6 (5.5%). El promedio para el uso de fase I de ventilación fue de 14 días.

**Tabla 8. Comparación de tiempo de fase I de ventilación en los pacientes con ROP que ameritaron tratamiento con Ranibizumab y Bevacizumab en el H.M.P**

	<b>Ranibizumab</b>	<b>Bevacizumab</b>
<b>No ameritaron</b>	0	0
<b>1- 10 días</b>	8	67
<b>11 – 20 días</b>	26	24
<b>21 – 30 días</b>	30	13
<b>≥ 31 días</b>	38	6

**FUENTE:**EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

Del total de pacientes estudiados a quien se administró Ranibizumab, 16 (15.6%) presentaron comorbilidades maternas, de los cuales las que predominaron en los pacientes con retinopatía fueron las siguientes: con mayor la preeclampsia en 11 pacientes, 5 pacientes con presencia de corioamnioititis, mientras que se registró 1 presente para placenta previa, enfermedad hipertensiva, epilepsia, diabetes gestacional y síndrome de Hellp, así mismo hubo un reporte de hijo con madre con adicciones.



**FUENTE:** EXPEDIENTES CLINICOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

## XI. DISCUSIÓN.

La retinopatía del prematuro es una de las principales enfermedades que ocasiona ceguera en la infancia. Ante la imposibilidad del acceso a cirugía laser, la cual continua siendo el tratamiento de elección, en algunos hospitales es necesario implementar el uso de algún anti – VEGF para el manejo oportuno de ROP.

En el presente estudio se logró determinar a la retinopatía del prematuro como una enfermedad multifactorial, aceptando la prematurez, el bajo peso y a la administración de oxígeno como factores importantes para la presentación de la enfermedad.

Se observó que la mayoría de casos a quienes se administró Ranibizumab se presentó en prematuros de 31.1 a 34 SDG, a diferencia del estudio realizado por Velasco<sup>(22)</sup> donde se administró Bevacizumab y en quienes predominó la patología en prematuros de 28.1 a 31 SDG, con diagnóstico a las 36- 38 SDG corregidas ya que de acuerdo a Fátima Camba y cols la vascularización de la retina alcanza la ora serrata en una fase tardía de angiogénesis a las 36 SDG, completándose a partir de la 39 SDG, disminuyendo el riesgo para presentar ROP en esta población.<sup>(19)</sup>

A diferencia de la población de estudio del 2014 en la que se administró Bevacizumab, en este trabajo de investigación existió mayor riesgo para desarrollo de ROP en el sexo femenino a quien se administró Ranibizumab, lo cual difiere de la literatura tanto en el estudio CRYO-ROP y ETROP, sin embargo Darlow et al, encontraron una relación significativa en la que el hay un incremento en la sobrevivida de los prematuros del sexo femenino, lo cual pudiera explicar el incremento en la incidencia en los últimos años.<sup>(8,13,20)</sup>

Tanto en la literatura nacional e internacional como en el estudio realizado en el 2014 con la administración de Bevacizumab, en el presente se observó mayor

riesgo para ROP a mayor días con administración de oxígeno, favorecido por el avance de la neonatología y aumento en la sobrevivencia de los prematuros de edad gestacional extremadamente baja y peso bajo, con incremento en el aporte de oxígeno y de la morbilidad neonatal y secuelas.

En múltiples estudios se requirió repetir la dosis del antiangiogénico y ante la falta de respuesta al tratamiento del mismo subsecuentemente ameritaron tratamiento láser, al igual que en el estudio del 2015 realizado con Bevacizumab y en el presente, el deterioro del estatus en la retina ameritó una segunda dosis de anti-VEGF y en algunos casos referencia a centros especializados. La principal secuela en los pacientes a quienes se administró Ranibizumab lo constituyó la hemorragia vítrea, a diferencia de a quienes se administró Bevacizumab en el estudio realizado en 2014 en quienes la principal complicación fue el desprendimiento de retina, a diferencia de la literatura actual en quien las principales complicaciones en seguimiento a 1 año lo constituyen los errores refractivos, principalmente miopía. <sup>(14,17)</sup> En este estudio no podemos cuantificar esta secuela, ya que no se cuenta con equipo en el hospital para medición de agudeza visual y de refracción.

En este estudio no se presentó ningún caso de endoftalmitis, la cual de acuerdo a la literatura<sup>(4)</sup> es una secuela devastadora a la administración de anti angiogénico en la cual puede haber pérdida del órgano.

Al igual que en el estudio realizado por Abigail Velasco en el 2014 con la administración de Bevacizumab para el tratamiento de la retinopatía, en este estudio en el que se utilizó Ranibizumab, la muestra de población sobrepasa a la que se observa en la literatura actual publicada a nivel nacional e internacional, siendo necesario el seguimiento a largo plazo para identificar las complicaciones sistémicas que puedan derivar de uso.

## XII. CONCLUSIONES

Consideramos que es importante llevar a cabo la prevención primaria, y efectuar la atención prenatal para evitar el nacimiento de prematuros, siendo el principal factor de riesgo para esta enfermedad y la mejor manera de prevenir que desarrollen ceguera de forma secundaria.

La mayoría de población en este y en el estudio realizado con Bevacizumab en el 2014 la mayoría de los casos se presentó entre 31 a 50 días de vida, e incluso antes de los 30 días de vida, por lo que ampliar el tamizaje en prematuros extremos se debe considerar.

En este estudio, así como en la literatura, la asociación del uso de oxígeno mediante las diferentes fases de ventilación constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ROP, por lo que es una necesidad el uso de mezcladores de oxígeno para mantener una administración controlada del mismo y evitar la hiperoxia, así como de ser necesario, capacitación del personal para mantener una saturación óxima mediante monitorización.

Aunque bevacizumab fue el primer anti-VEGF usado para el tratamiento de ROP, la introducción ulterior de Ranibizumab como un opción terapéutica más segura por su presentación oftálmica posiblemente causando menores efectos secundarios en adultos, parece obtener los mismos resultados comparados directamente en este estudio para el tratamiento de la retinopatía tipo 1 , pero con menor gravedad en los efectos adversos y menor incidencia de desprendimiento de retina, aunque en ambos estudios se requirió una segunda dosis en el mismo porcentaje, aunque se demostró mejores resultados con el uso de bevacizumab ya que se presentó un mayor índice de remisión de los casos. Aunque ambos medicamentos mostraron la misma eficacia, se desconoce a largo plazo cual podría ser el efecto de estos medicamentos a nivel sistémico en los prematuros.

El Hospital de la Mujer Puebla constituye un centro de referencia de tamizaje para retinopatía del prematuro a nivel estatal y de entidades aledañas como Tlaxcala y Oaxaca, y al contar con personal capacitado en el manejo del neonato principalmente el prematuro extremo, así como unidad de cuidados intensivos neonatales, reúne todos los elementos necesarios para ofrecer ablación con terapia láser a la altura de los centros oftalmológicos, por lo que la adquisición del equipo debería ser un objetivo por parte de las autoridades en base al costo/beneficio y con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes, evitando la presencia de discapacidades prevenibles como la ceguera infantil.

### **XIII. FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

En los datos relacionados con las fortalezas y debilidades, este estudio de casos y controles se mantuvo supeditado a sesgo por no contar con la base de datos del brazo de Bevacizumab para el análisis estadístico comparativo. No obstante, los datos obtenidos constituyen una adecuada base científica que nos permite una adecuada perspectiva del tema de estudio .

#### XIV. BIBLIOGRAFIA.

1. Detección, Diagnósticos y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención [en línea]. México: secretaria de salud; [fecha de acceso 2 de julio de 2016]. URL disponible en: [http://cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/281\\_GPC\\_RetinopatxaPrematuro/GRR\\_Retinopatxa\\_del\\_Prematuro.pdf](http://cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/281_GPC_RetinopatxaPrematuro/GRR_Retinopatxa_del_Prematuro.pdf)
2. [No Authors listed] An international classification of retinopathy of prematurity. The committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch. Ophthalmol. [en línea] 1984 [Fecha de acceso 8 de enero del 2017]. 102(8): 1130-4. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/654783>
3. Manejo de la retinopatía del recién nacido prematuro. Líneamiento técnico 1ª edición. [base de datos en línea]. México: Secretaria de salud; 2007. [Fecha de acceso 8 de enero del 2017]. URL disponible en: [http://www.v2020la.org/images/Lineamiento\\_tecnico\\_de\\_retinopatia\\_Mexico.pdf](http://www.v2020la.org/images/Lineamiento_tecnico_de_retinopatia_Mexico.pdf)
4. Osvaldo González-Urquidi. Incidencia de retinopatía del prematuro en el Hospital Dr. Manuel Gea González. Rev Mex Oftalmol [en línea]. 2004. [fecha de acceso 9 de enero del 2017] 78(1): 1-4 URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2004/rmo041a.pdf>
5. Dhaliwal CA, Fleck BW. Retinopathy of prematurity in small for gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age [en línea]. 2009. [fecha de acceso 09 de enero del 2017]. May 94(3):F193-5. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786959>
6. Carrion JZ, Fortes Filho. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. Arq.Bras Oftalmol [E pub en línea]. 2011. [Fecha de acceso 9 de enero del 2017]. Vol 74, No. 3. URL disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492011000300016>
7. Bizzarro MJ et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. The british Journal of ophthalmology [en línea] . 2006. [fecha de acceso 9 de enero del 2017] Nov. 118 (5). URL disponible en: <http://doi.org/10.1136/bjo.2007.117283>
8. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for Retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 year. Arch Ophtalmol [en línea ] 2001. [fecha de acceso 8 de febrero del 2017] URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483076>

9. Drenser KA. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* [en línea] 2010 [fecha de acceso 8 de febrero del 2017] Apr 30 (4 suppl): S37-40 URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005248/>
10. Askie L. Oxygen-Saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *New England J Med* [en línea] 2003. [fecha de acceso 8 de febrero del 2017] 349 (10):959-967. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954744>
11. J.R. Castro Conde. Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines. *An Pediatría*. [en línea ]2009 [fecha de acceso 8 de febrero del 2017] No. 71: 514-27 – Vol. 17. URL disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/retinopatía-prematuridad-recomendaciones-prevención-el/artículo/S1695403309004354>
12. Bancalari E. Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* [en línea] 1987 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No. 79 URL disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3575019>
13. 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 [en línea]. 2003 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No. 121: 1684-1694 URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662586>
14. San-Ni Chen, M. Intravitreal Anti-Vascular endotelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity, comparison between ranibizumab and bevacizumab. *Retina* [en línea] 2015 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No 35:667-674. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462435>
15. Wu WC et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology* [en línea] 2011 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No 118:176-183. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673589>
16. Harder BC et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* [en línea ]2013 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No. 155:1119-1124. URL disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490192>

17. Darlo2 BA, Ells AL, et al. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [en línea] 2013 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No. 98:F170-F174 URL disponible <https://perinatal.com.br/9simposiointneorj/pdf/Aula10Ropavastineditorial.pdf>
18. VanderVeen K. Anti-Vascular endotelial Growth factor therapy for primary treatment of Type 1 retinopathy of prematurity. Ophthalmology [en línea] 2017 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] No. 124 (5):619-633 URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341474>
19. Retinopatía de la prematuridad. Protocolos diagnóstico Terapéutico de la AEP: Neonatología. [base de datos en línea] Madrid. Protocolos de Neonatología de la asociación española de Neonatología. 2008 [fecha de acceso 14 de junio del 2017] URL disponible: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
20. Yang M B. Race, gender an clinical risk index for babies (CRIB). Journal of Perinatology [en línea]. 2006. [fecha de acceso 26 de agosto del 2017]. URL disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814180>
21. Grupo de Trabajo colaborativo multicéntrico. Prevención de la ceguera en la infancia por Retinopatía del premature. Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno optima en prematuros. [en línea]. Unicef. 2003. [fecha de acceso 14 junio del 2017]. URL disponible: [https://www.sap.org.ar/docs/institucional/recom\\_rop.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/institucional/recom_rop.pdf)
22. Velasco J., Cortés, Ramírez. Uso de Bevacizumab como terapia única y evaluación de la remisión en pacientes con retinopatía del prematuro tipo I, menores de 34 semanas de gestación y peso menor a 1750 gr. al nacimiento [tesis especialidad] México. Hospital de la Mujer Puebla. Benemérita universidad Autónoma de Puebla, 2015.

## XV. ANEXOS

### 1. FORMATO DE CAPTURA DE DATOS

FORMATO RECOLECCIÓN PROTOCOLO DE  
TRATAMIENTO DE RETINOPATIA DEL PREMATURO  
CON ANTI-VEGF EN EL HDM



Nombre : \_\_\_\_\_ No. Expediente : \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad gestacional (nacimiento) : \_\_\_\_\_

Fecha diagnóstico ROP: \_\_\_\_\_ Fecha aplicación : \_\_\_\_\_

Peso aplicación: \_\_\_\_\_

Edad (días de vida) admón: \_\_\_\_\_

SDG (corregidas) admón: \_\_\_\_\_

Resultado: remisión \_\_\_\_\_ mejoría \_\_\_\_\_ secuela \_\_\_\_\_

Días totales uso oxígeno : \_\_\_\_\_

Uso de oxígeno

fase I \_\_\_\_\_ fase II \_\_\_\_\_ fase III \_\_\_\_\_

Requirió segunda dosis: si no

Enfermedad Materna: \_\_\_\_\_

Embarazo múltiple: monocigótico \_\_\_\_\_ dicigótico: \_\_\_\_\_

Transfusiones: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Patologías del RN: ECN  SEPSIS  PCA

**Secuelas:**

Endotropia

Desprendimiento de retina

Tracción

Hemorragia

