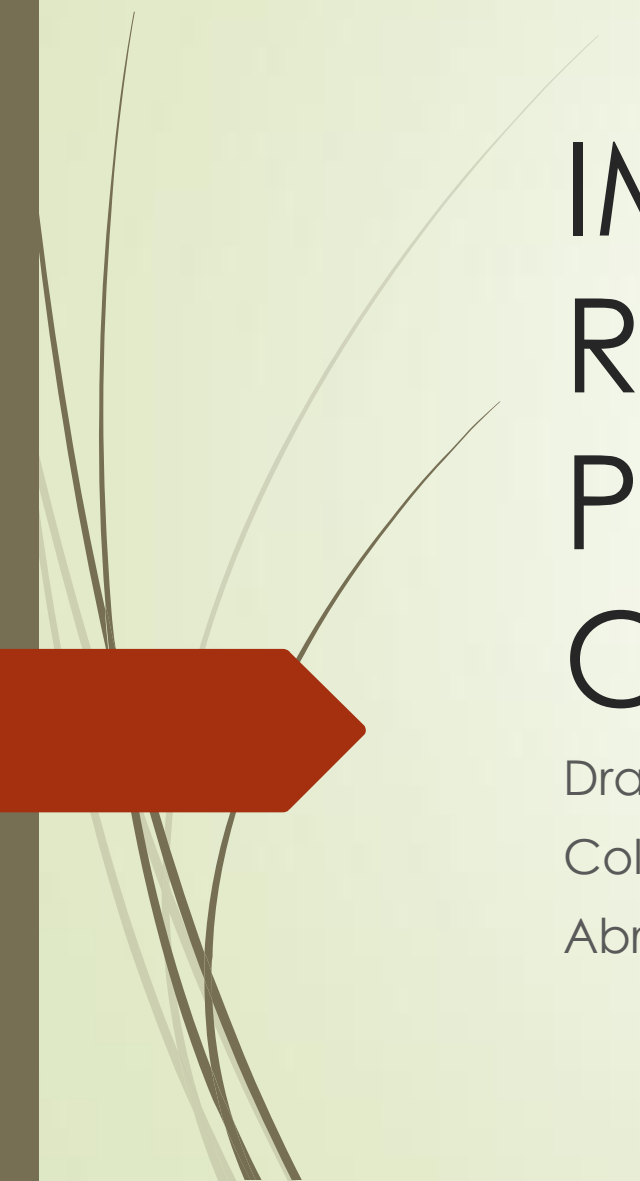




IMPACTO DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATUREZ. CUIDADOS NEONATALES.

Dra. Lourdes M. Cauich Aragón.

Colegio de Neonatólogos de Yucatán.

Abril 2016



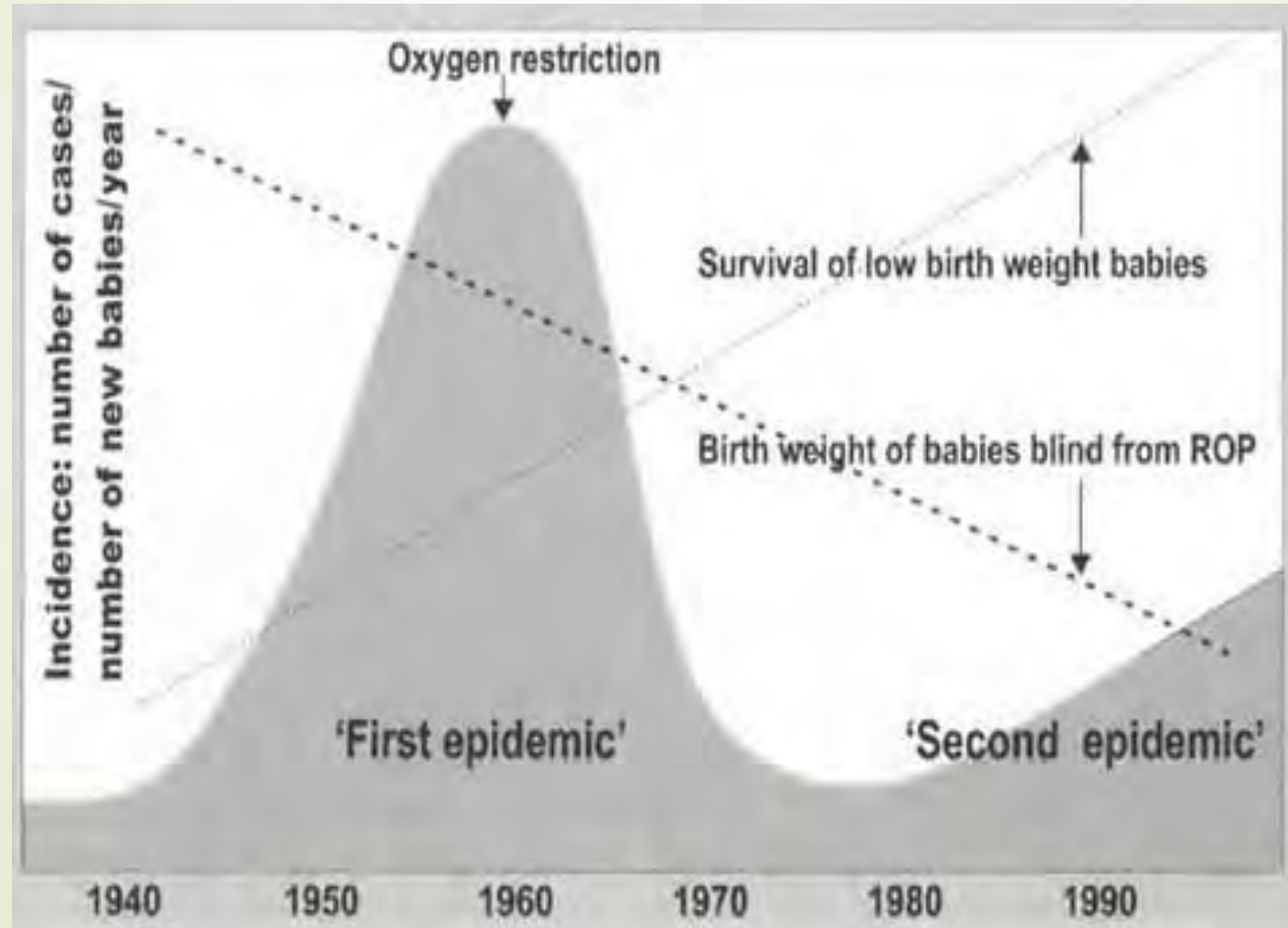
OBJETIVOS

- **HISTORIA**
 - **FISIOPATOLOGÍA**
 - **FACTORES DE RIESGO**
 - **FACTORES PREVENTIVOS**
 - **CONCLUSIONES**
- 

Antecedentes Históricos de ROP. (66 años)

- 1942 Terry Fibroplasia retrolental Mesenyer (1020 gr y 1800gr)
- 1941 Clifford (Boston) niño con Nistagmus (pediatra)
- 1952 10,000 niños ciegos en EU
- 1955 O₂ asociado. Oftalmology..
Retricción de O₂- no gasometrías
Dism. ROP , aumenta PCI
- 60's
- 70's Gasometríasmonitoreo transcutáneo de oxígeno(70's), mezcladoras
- 1981 Phels Sobrevida de prematuros <1000g
INCREMENTO DE R.O.P. Grave

EPIDEMIAS DE R.O.P.



SEGUNDA EPIDEMIA

Table 1 Data for retinopathy of prematurity

Lothian*	<1000 g S3 Lothian	<1000 g Rx S3 Lothian	NSW/ACT†	<1000 g S3 NSW/ACT	<1000 g Rx S3 NSW/ACT
1990–1994	49/127 (27.6%)	38/49 (77.6%)	1992–1994	89/413 (21.5%)	37/89 (41.6%)
1995–1999	35/111 (31.5%)	20/35 (57.1%)	1995–1997	81/476 (17.0%)	39/81 (48.1%)
2000–2004	39/131 (29.8%)	22/39 (56.4%)	1998–2000	79/453 (17.4%)	45/79 (57.0%)
			2000–2002	101/467 (21.6%)	62/101 (61.4%)

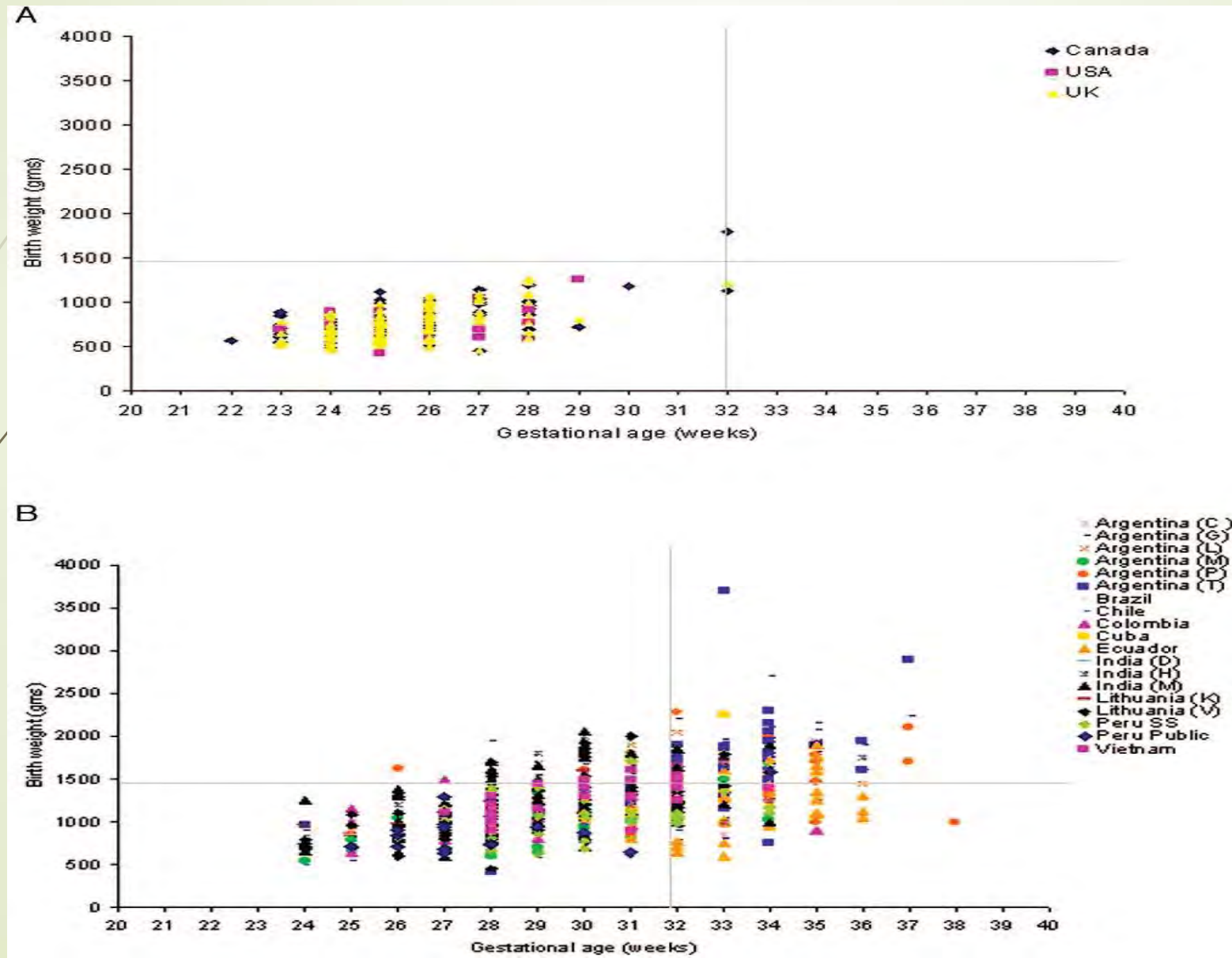
ACT, Australian Capital Territory; NSW, New South Wales; Rx, treatment for severe ROP; S3, $\geq$ stage 3 ROP.

*Extracted data from Dhaliwal *et al*.¹; †extracted data from Todd *et al*.²

Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009;94;F467

Incidence and treatment of severe retinopathy of prematurity

ROP EN PAÍSES DESARROLLADOS Y EN VÍAS DE DESARROLLO



Gilbert et al

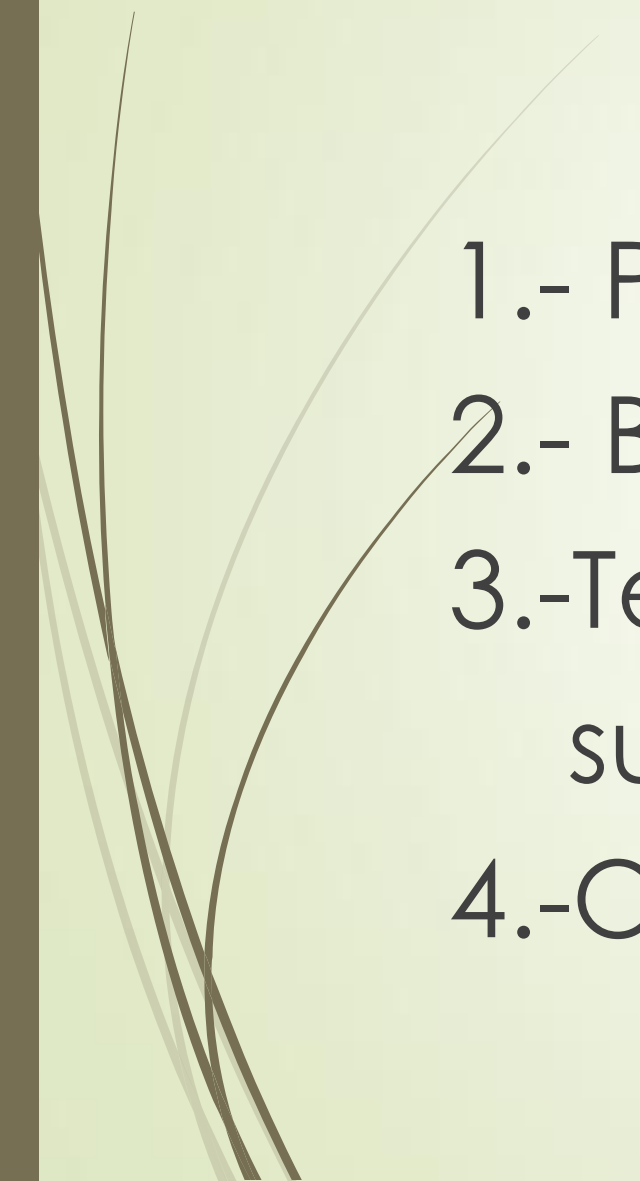
Pediatrics 2005

Datos desde
1996-2002

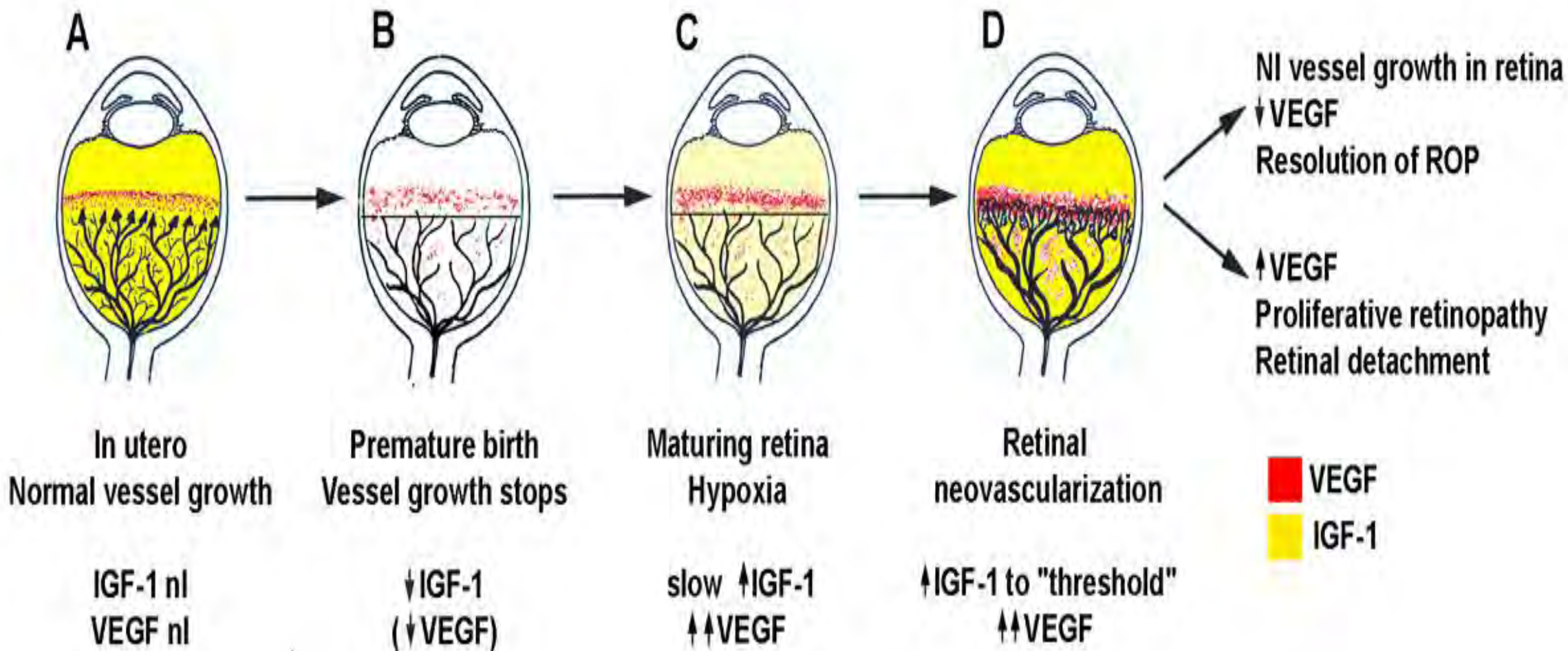
**Tercera
epidemia** en
países en vías de
desarrollo



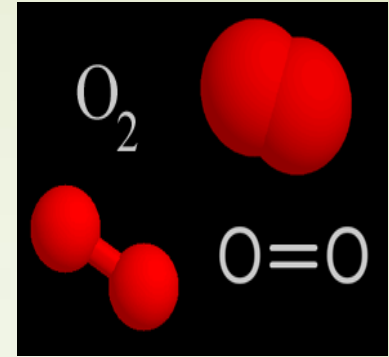
FACTORES DE RIESGO PARA R.O.P.

- 
- 1.- Prematurez
 - 2.- Bajo peso
 - 3.-Terapia con oxígeno suplementario.
 - 4.-Otros...

FISIOPATOLOGÍA ROP POR OXÍGENO



OXÍGENO

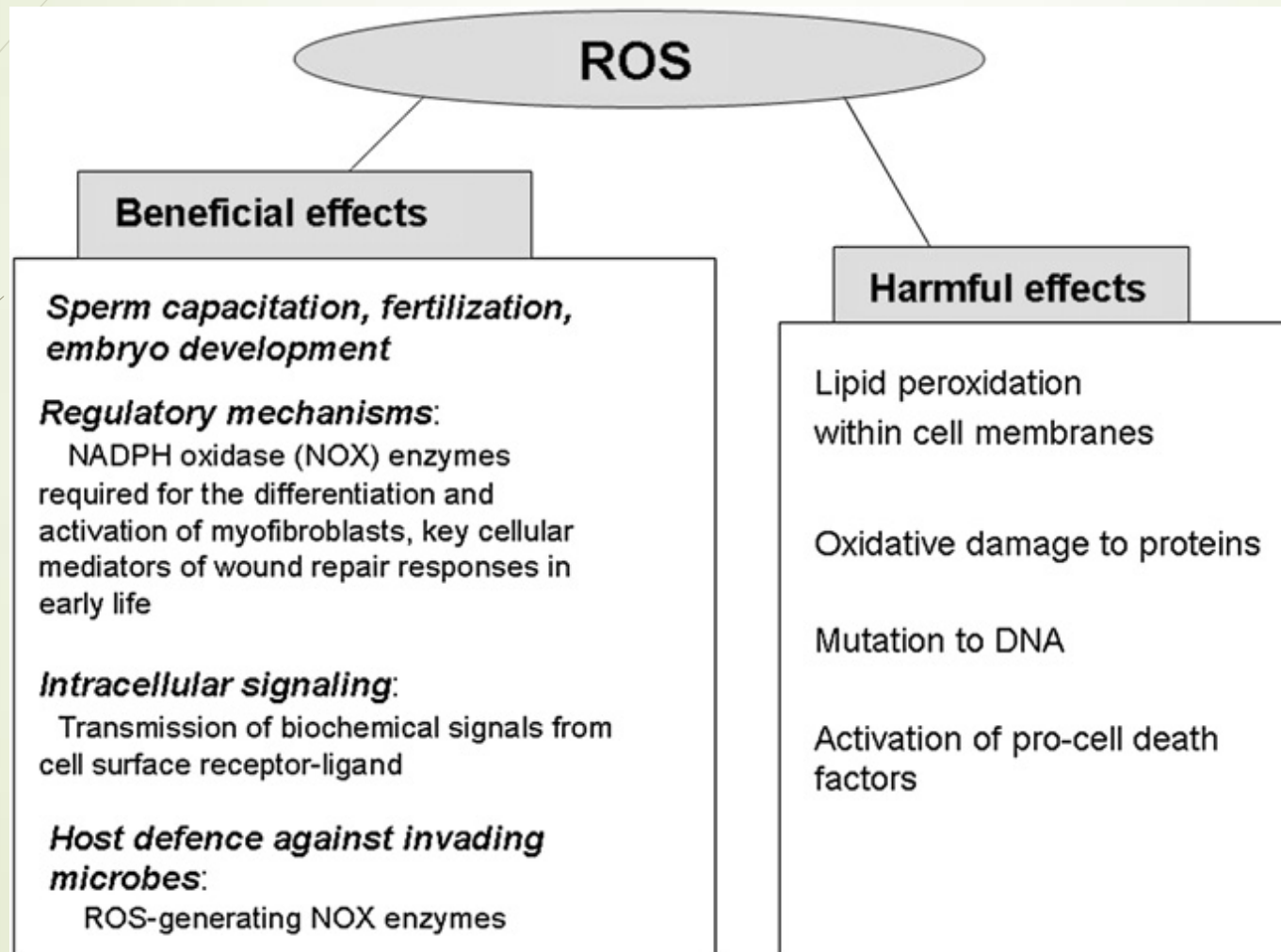


- DESCUBIERTO HACE 200 AÑOS
- SCHEELE Y PRIESTLEY (1773 Y 1774)
- CHAUSSIER ADMINISTRÓ A R.N.
- 1928 FLAGG DESCRIBIÓ UN MÉTODO DE REANIMAR RN ASFÍCTICOS CON O_2
- INICIO DE 1940 EN E.U. SE GENERALIZÓ SU USO
- 1941 SE DESCRIBE FIBROPLASIA RETROLENTAL.

Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species

Giuseppe Buonocore*, Serafina Perrone, Maria Luisa Tataranno

Department of Pediatrics, Obstetrics and Reproductive Medicine, University of Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, V.le Belfiori 36, 53100 Siena, Italy



Entre los **antioxidantes endógenos** se pueden mencionar las enzimas y coenzimas súper oxido dimutasas, catalasa, peroxidasas **GSH** , **GSH/GSSG** .



Cuando el equilibrio se rompe,
el daño del **estrés oxidativo** se producen

HEMÓLISIS POR ESTRÉS OXIDATIVO (ERITROCITO)

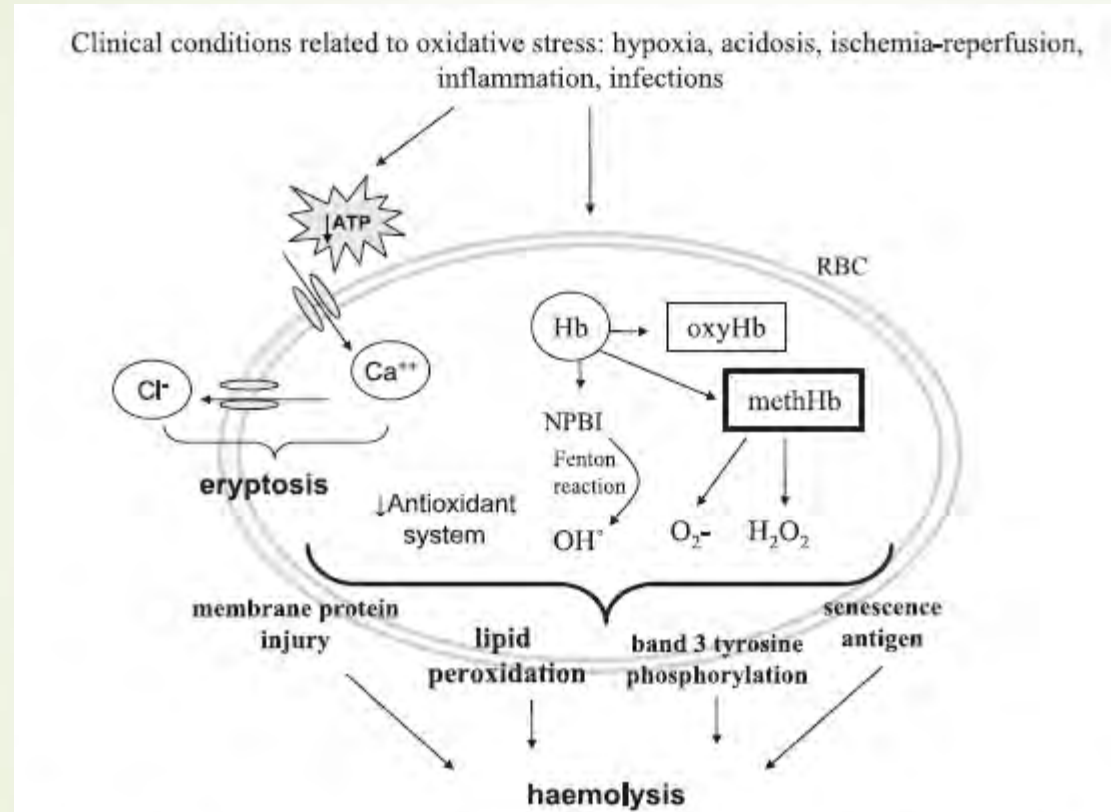
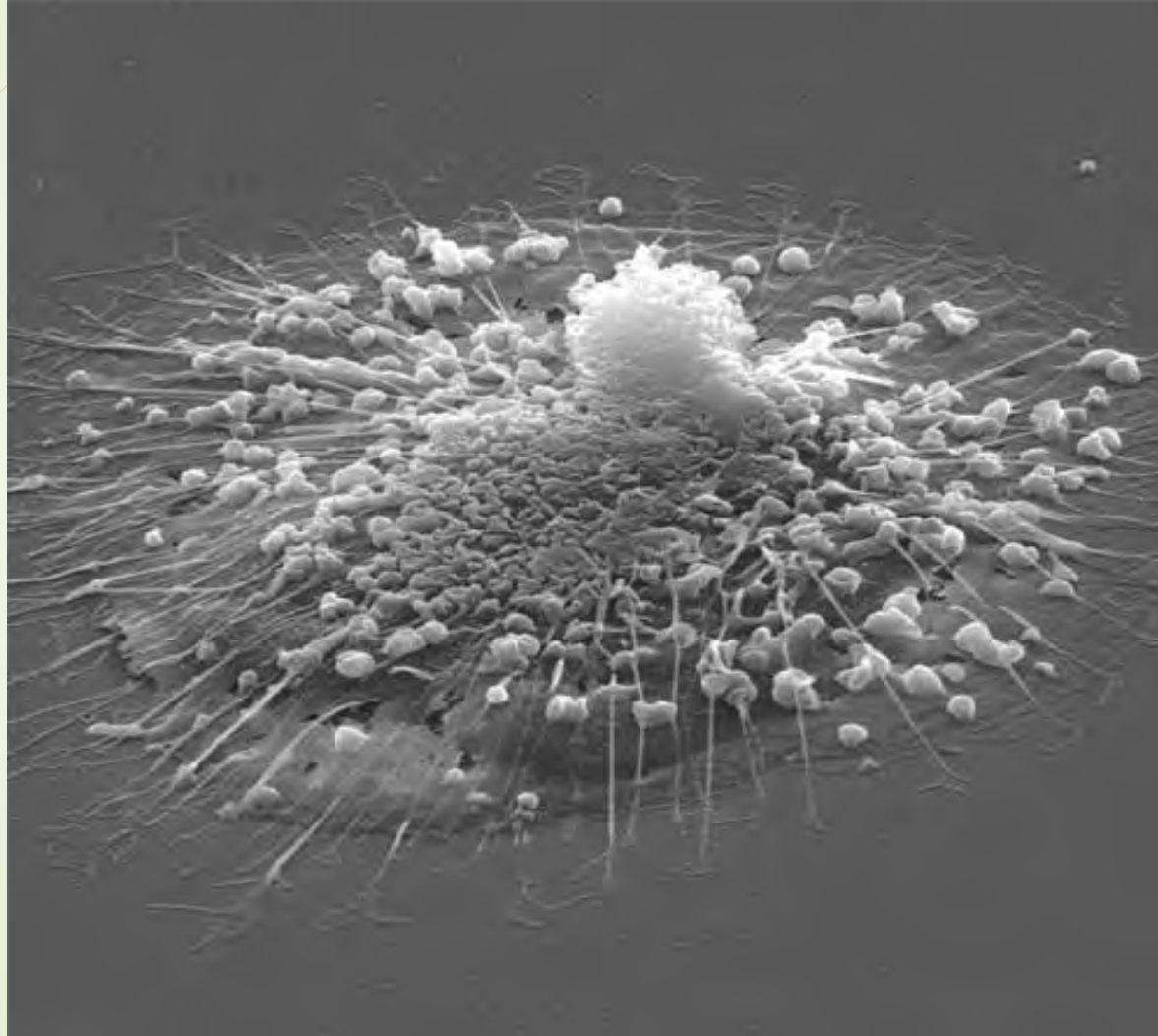


Figure 1. Concise mechanisms involved in red blood cells haemolysis induced by oxidative stress. RBC: red blood cell; Hb: haemoglobin; OxyHb: oxyhemoglobin; methHb: methemoglobin; NPBI: non protein bound iron; OH[•]: hydroxyl radical; O₂⁻: superoxide anion radical; H₂O₂: hydrogen peroxide.

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(S5): 104–108

APOPTOSIS

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2002



Brenner, Horvitz y Sulston

O2 es la droga más usada en neonatología. Momentos.



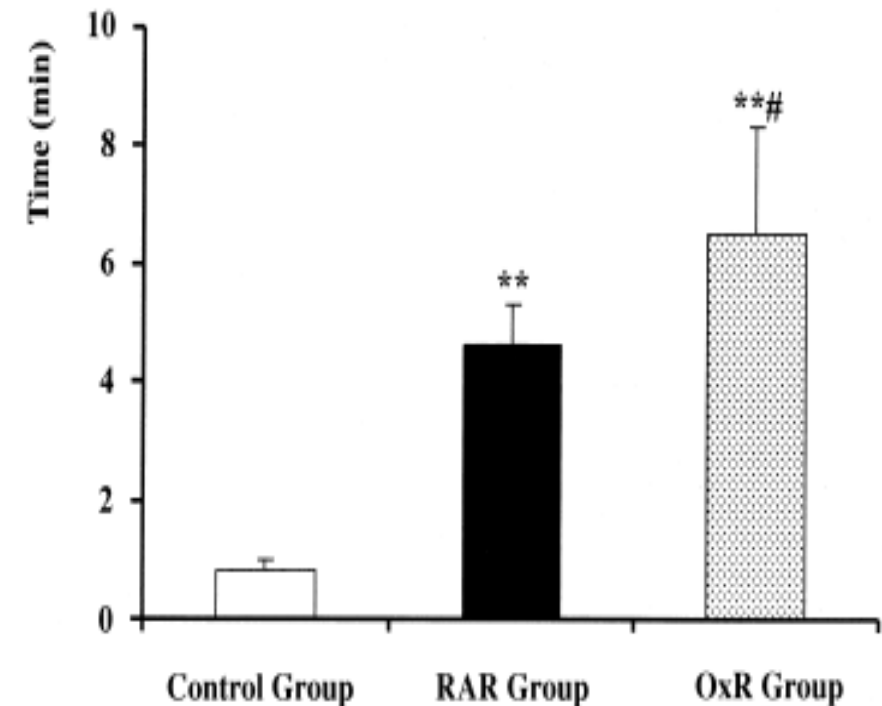
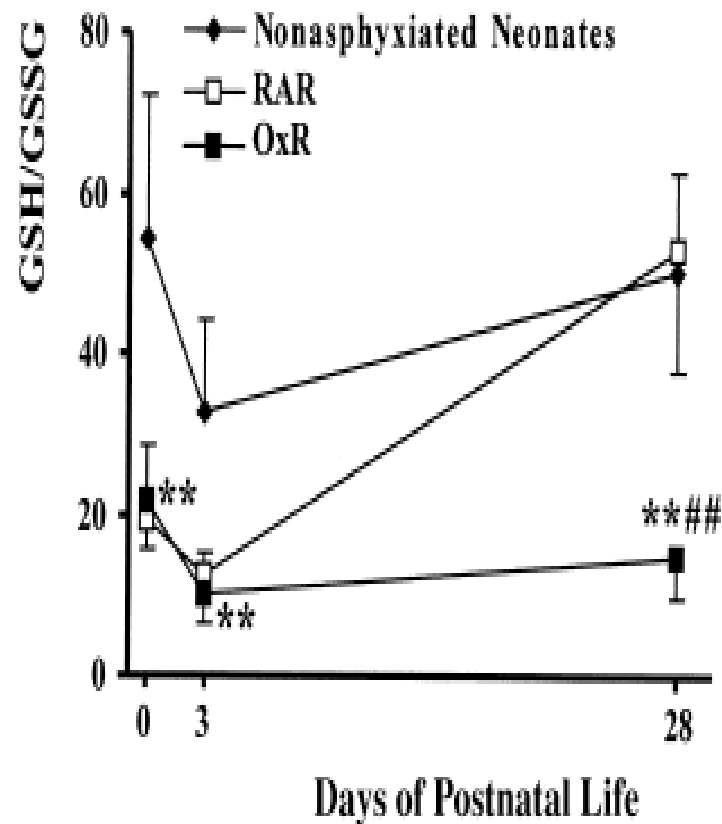
TRANSICIÓN

FASE AGUDA

FASE CRÓNICA

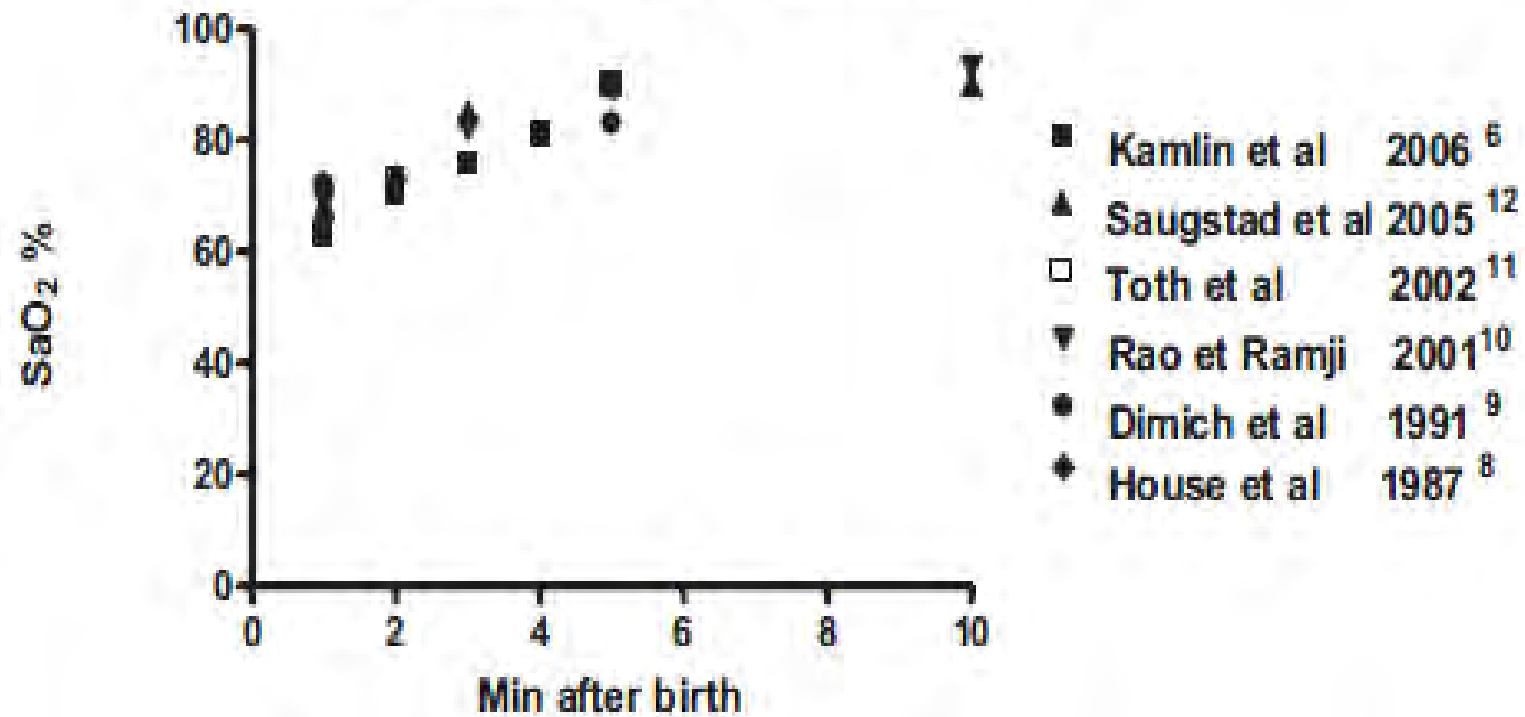
Resuscitation With Room Air Instead of 100% Oxygen Prevents Oxidative Stress in Moderately Asphyxiated Term Neonates

Máximo Vento, Miguel Asensi, Juan Sastre, Fernando García-Sala, Federico V. Pallardó and José Viña
Pediatrics 2001;107:642-647



Vento (Pediatrics 2009) Pretérminos iniciando al 30% en toco se relacionó a menos DBP

Development in SpO₂ after birth

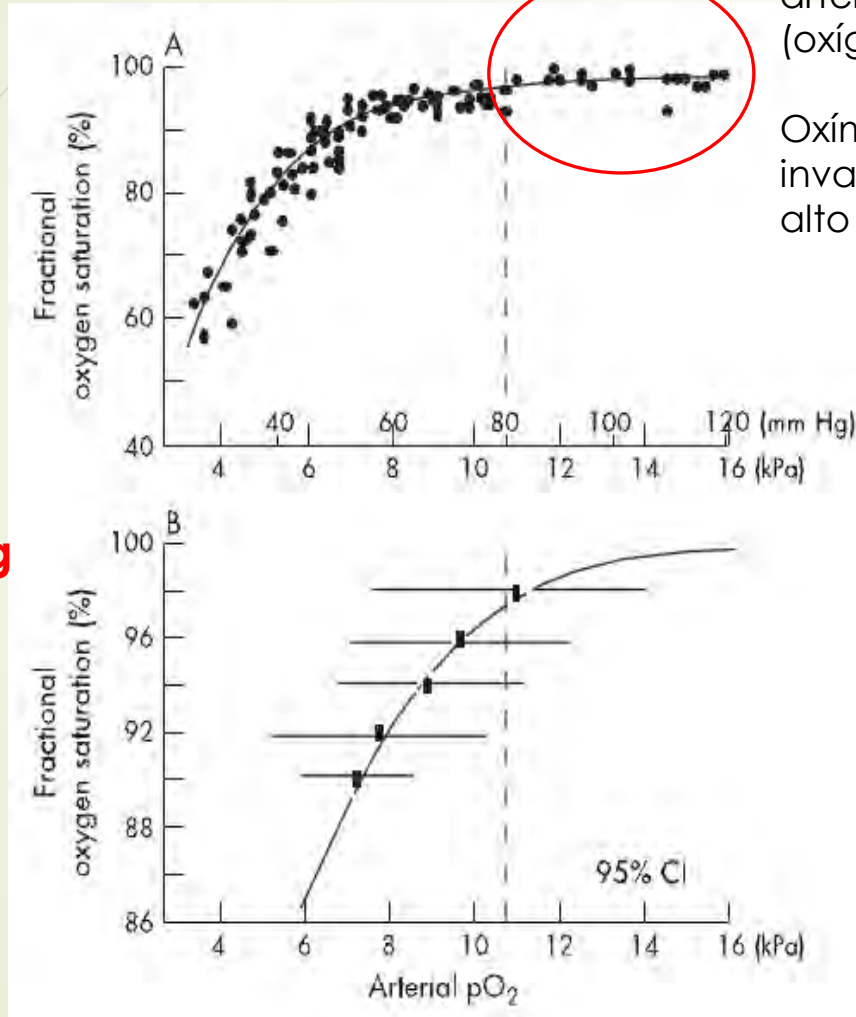


OXIGENACIÓN

Hay dos formas de medir el oxígeno en el bebé
la tensión de oxígeno (pO_2) por un "gas de la sangre" - sangre arterial (A sangre capilar puede dar pH y pCO_2 pero no pO_2)
(oxígeno transcutánea estima pO_2)

Oxímetro de pulso / monitor mide la saturación SaO_2 Este no es invasivo y continuo pero más allá del 95% de la pO_2 puede ser muy alto

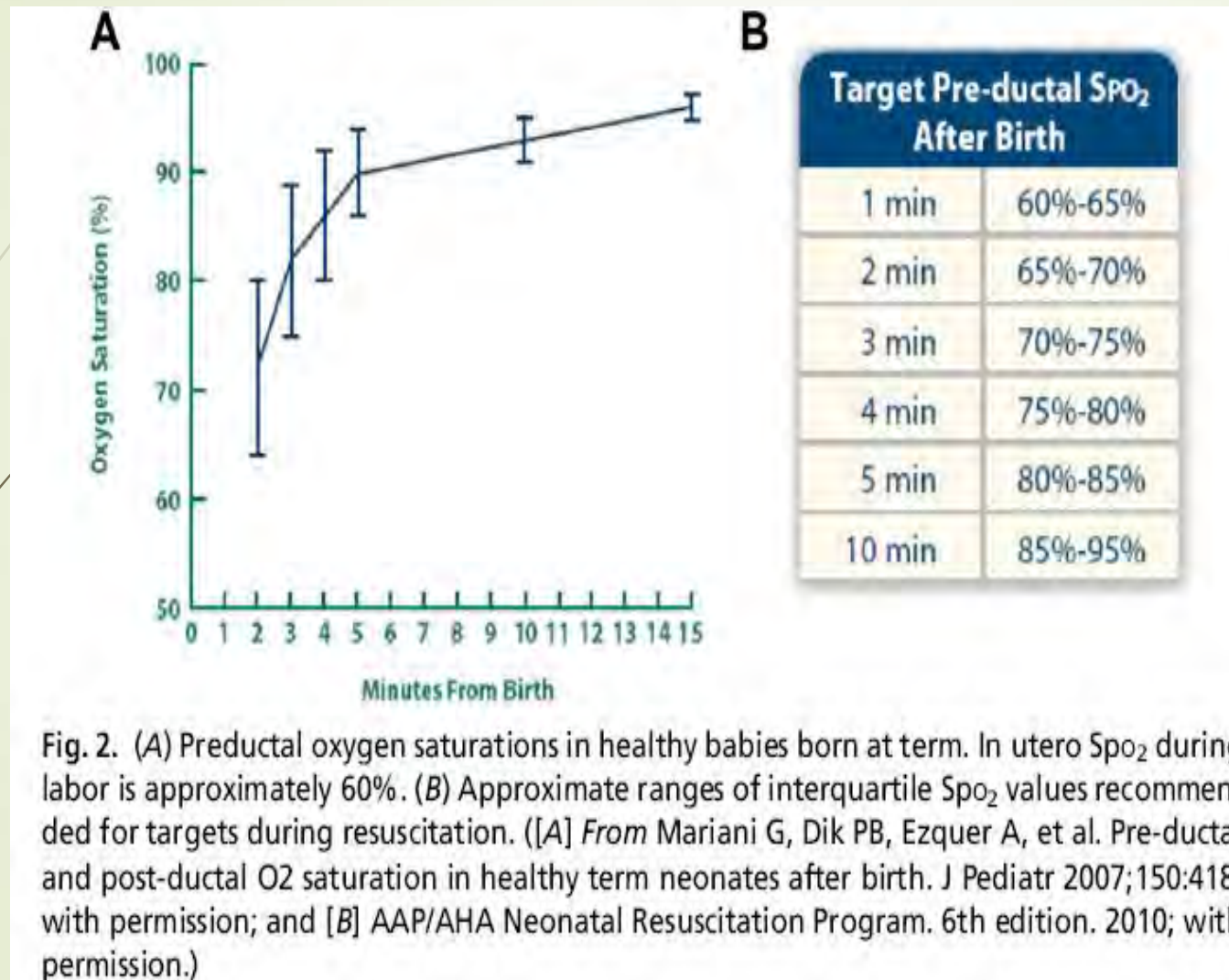
PaO_2 80mmHg



OXIGENACIÓN AL NACIMIENTO

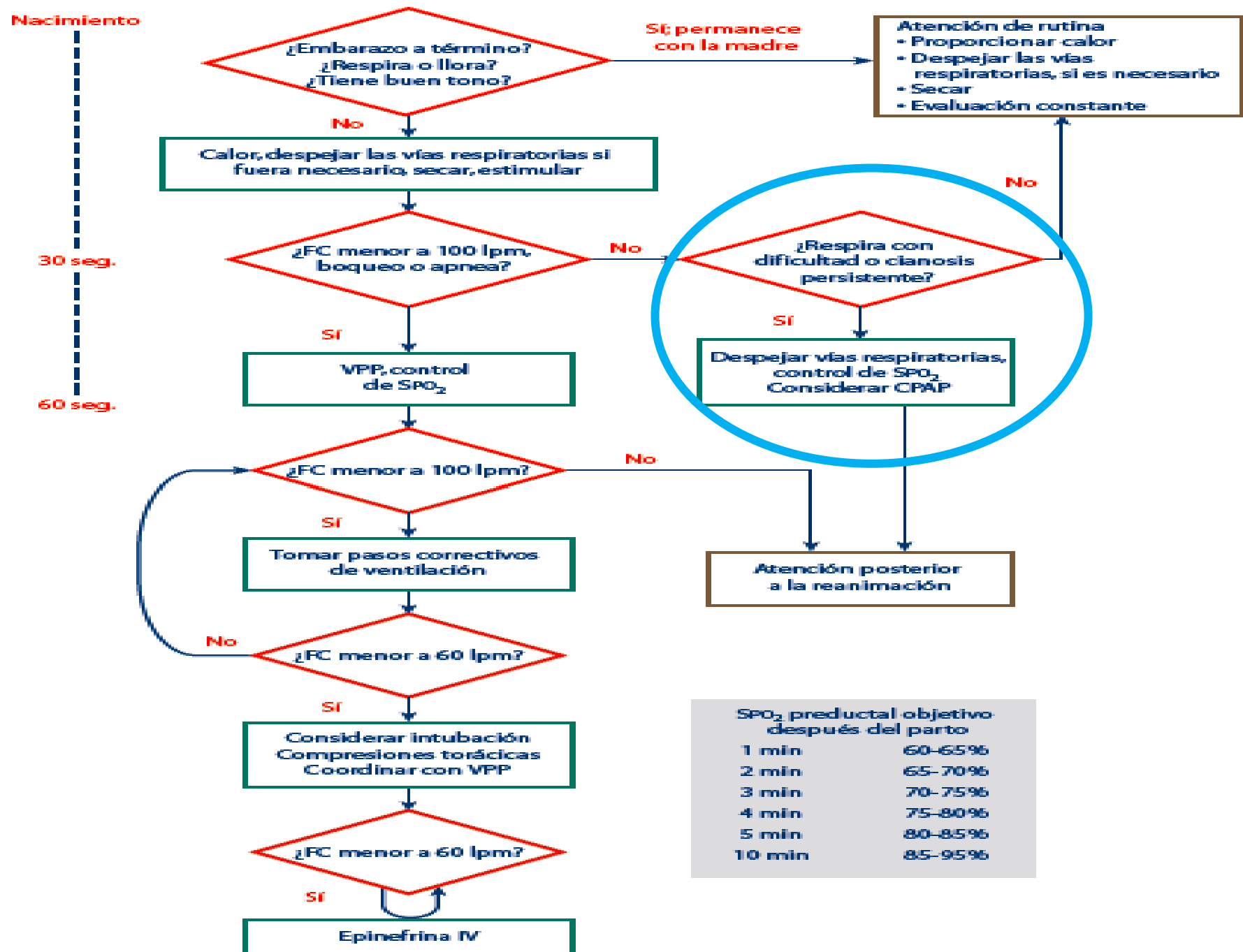
ILCOR 2010

Circulation 2010; 122: S516-S538



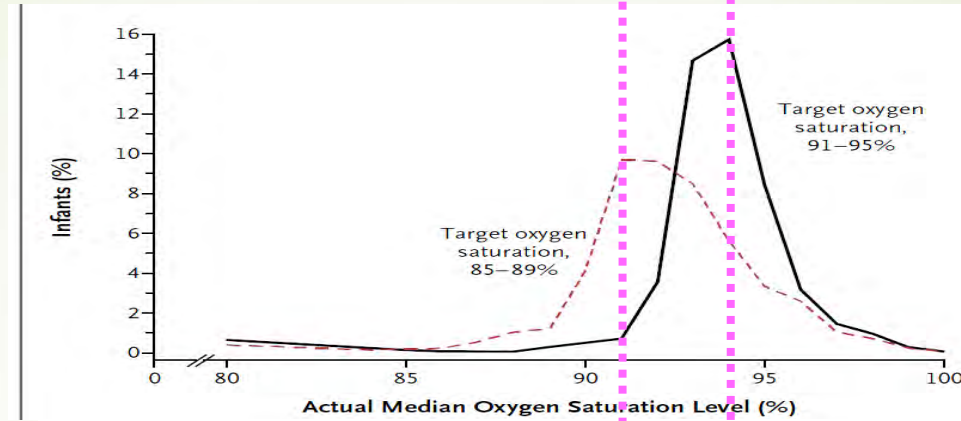
Oxímetro- mezcladora-O₂ al 21% RNT

CPAP
FiO2 30%



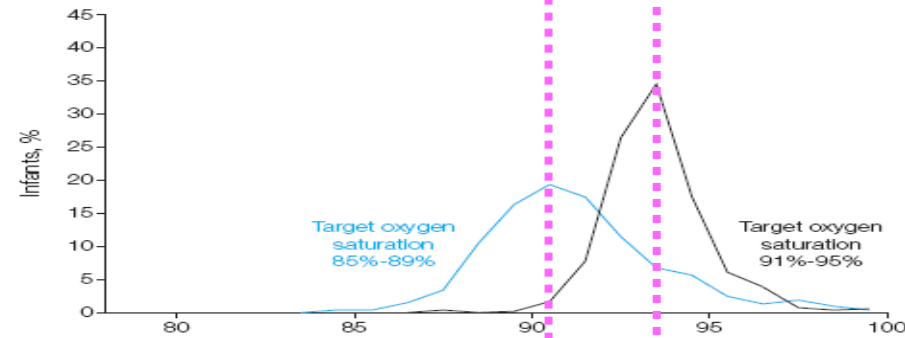
Y después de los 10 minutos?

SUPPORT



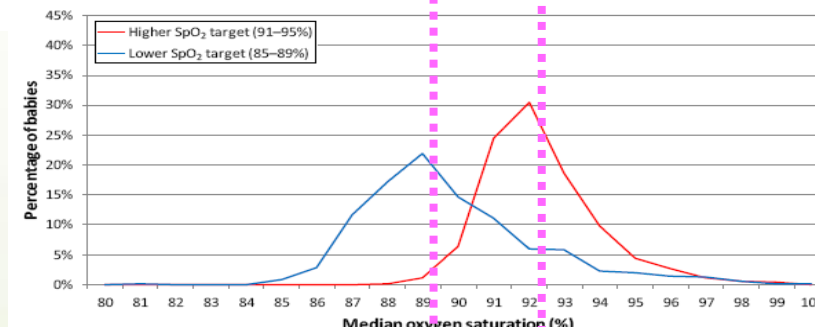
picos 91 vs 94%

COT



Pico 90 vs 93%

BOOST



89 vs 92%





Recomendaciones para el Control de la Saturación de Oxígeno Óptima en Prematuros

RN Prematuro	Saturación Deseada	Alarma Mínima del Saturómetro	Alarma Máxima del Saturómetro
< 1200 g ó < 32 semanas	88 a 92 %	85 %	93 %
> 1200 g ó > 32 semanas	88 a 94 %	88 %	95 %



TRATAMIENTO

- Oxigenoterapia juiciosa. El O_2 debería administrarse en la cantidad que sea absolutamente necesaria. Reducir al mínimo los cambios bruscos en la concentración de oxígeno inspirado (FiO_2), evitar grandes oscilaciones en la $SatO_2$ y evitar períodos de $SatO_2$ superiores al 93 y al 95%.
- En todos los prematuros con ROP; entre más posterior se encuentre la enfermedad aunada a enfermedad plus y/o estadio 3, deberá considerarse con alto riesgo de evolución desfavorable (riesgo de desprendimiento de retina) y deberá considerarse el tratamiento inmediato de ablación. En enfermedad agresiva el tratamiento debe realizarse en las primeras 48 horas

Debe aplicarse laser dentro de las primeras 72 horas en bebés con (enfermedad tipo I):

- Zona I, cualquier estadio con enfermedad plus
- Zona I, estadio 3 con o sin enfermedad plus
- Zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus

En pacientes con ROP tipo II (Preumbral) se colocará tratamiento en pacientes con:

- Zona I, etapa 1 o 2, sin plus.
- Zona II, etapa 3 sin plus.



UK

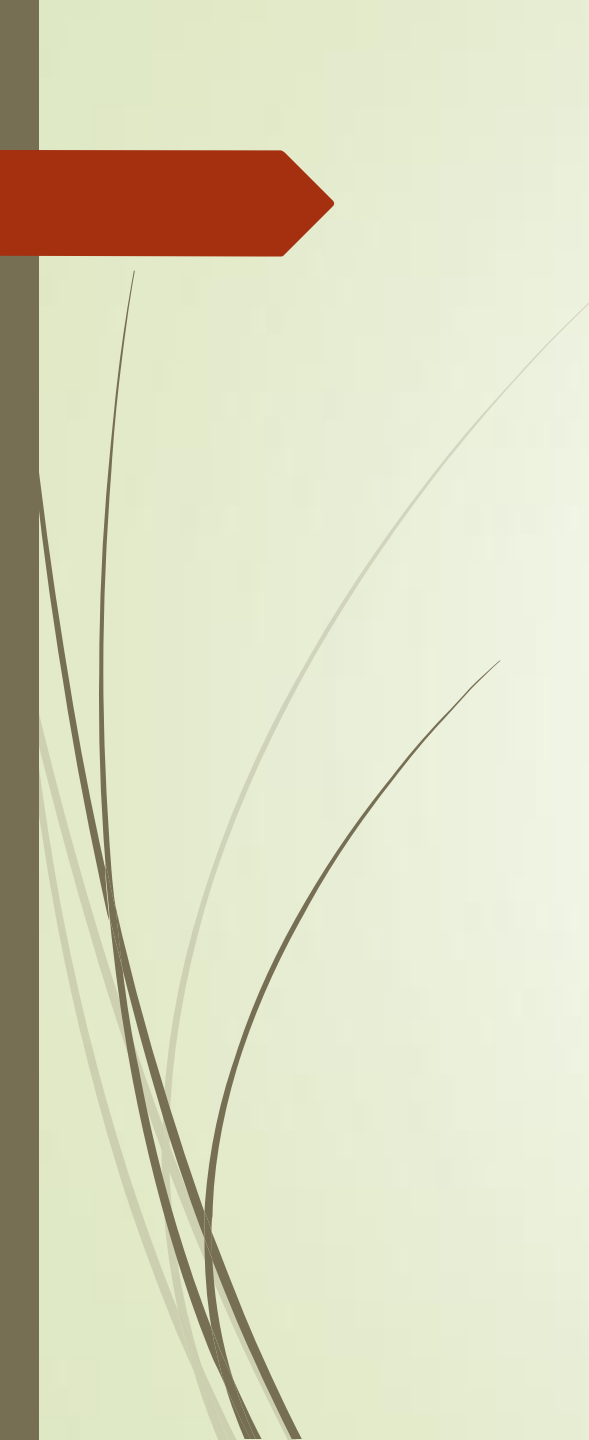
Table 1: Timing of first screen by gestational age

Gestational Age (Weeks)	Timing of first ROP screen	
	Postnatal Weeks	Postmenstrual Weeks
22	8	30
23	7	30
24	6	30
25	5	30
26	4	30
27	4	31
28	4	32
29	4	33
30	4	34
31	4	35

LINEAMINETOS EN PAÍSES LATINOS

Figura 1.

	EUA	Vision 2020 LA	México	Ecuador	Brasil	Argentina
Peso al Nacer (gram os)	<1500	≤1750	<1750	<1900	≤1500	<1500
Edad Gestacional (semanas)	<30	≤32	≤34	<36	≤35	<32



Edad de gestación (semanas)	Edad de primera evaluación (semanas)	
	Edad cronológica	Edad corregida
32	4	36
31	4	35
30	4	34
29	4	33
22	9	31

Recomendaciones de la AAP (Screening examination of premature infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics 2006; 117(2): 572-576)

ÓPTIMA NUTRICIÓN y CRECIMIENTO

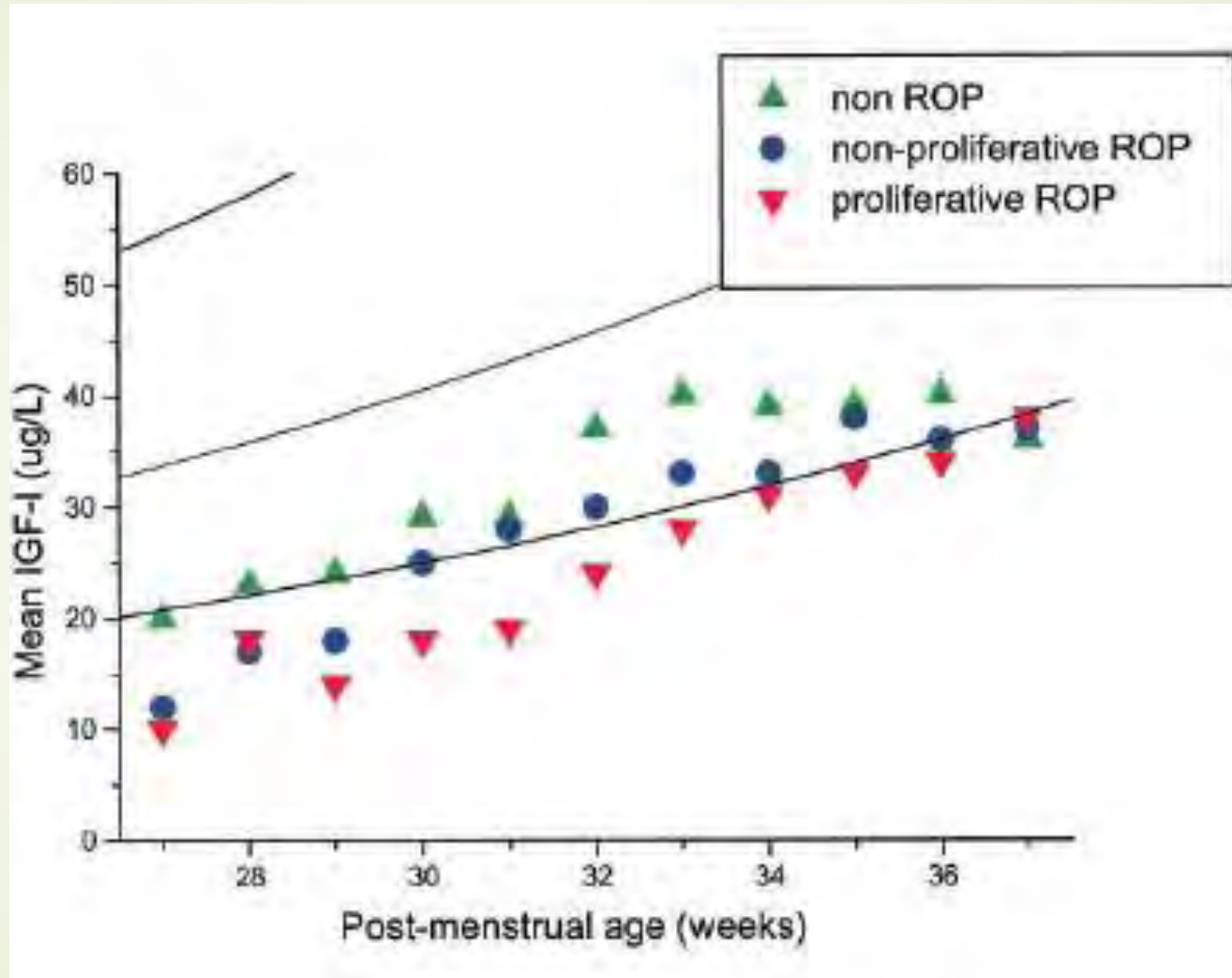
- Una Buena nutrición durante el período crítico del desarrollo cerebral es la clave para un mayor resultado a largo plazo.
- Muchos estudios relacionan un pobre crecimiento postnatal con incremento del riesgo de ROP.

Posiblemente ligado a la pobre producción de IGF-1

Se necesita adecuado IGF-1 para el desarrollo normal de los vasos

IGF-1 es dado en muchos órganos y tejidos and incluyendo el hígado: pobre nutrición e infección disminuyen los niveles..

BAJO PESO



Data from 84 infants

Hellstrom A Pediatrics 2003; 112: 1016

WINROP . PINTROP

A Clinical Prediction Model to Stratify Retinopathy of Prematurity Risk Using

Gil Binenbaum

Pediatrics 2011 :
367 pacientes (445-
995 gr) ROP grave
(18.3%) redujeron en
un 30% la necesidad
de exámenes

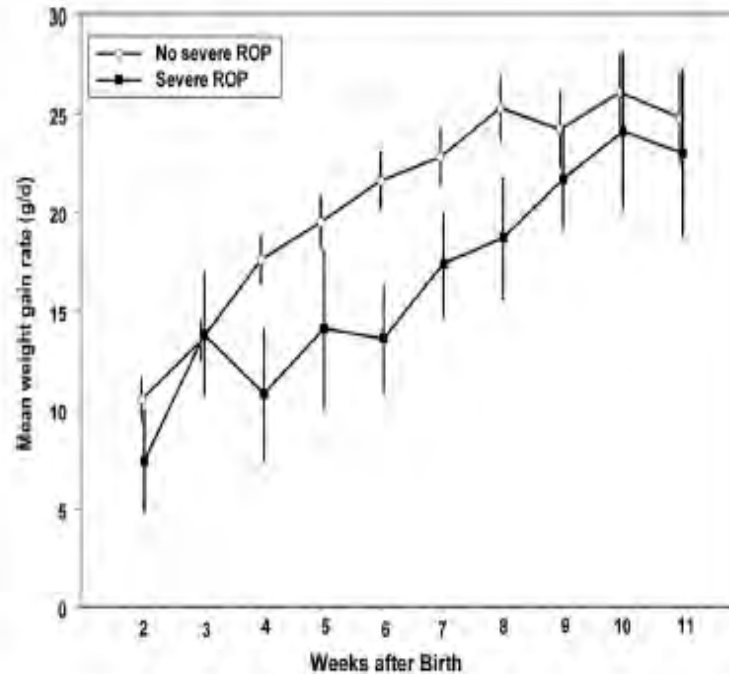


FIGURE 1

Mean weight gain rate (grams per day) from previous week and 95% CI for infants who did and did not develop severe ROP.

WINROP anticipa
riesgo de retinopatía en varias semanas
al clasificar a los prematuros en
pacientes: sin
riesgo, de bajo riesgo y de alto riesgo; con
una
sensibilidad de un 100% y una
especificidad que
oscila en 35-54%

ERITROPOYETINA

An Pediatr (BaRC).2010;73(6):327-333 Figueras

- 718 niños
- $\leq 1500\text{gr}$
- $\leq 32\text{ s}$
- Objetivos de sat 88-93%
- **rhEPO 5-7 días 250 UI/k/ 3v sem subcutánea**
- **Fe 5-6 mg/k/día hasta 34 s**
- **ROP grave 12%**
- **La EPO aumentó 2.4 veces el riesgo de ROP G1**
- **Permite la vascularización normal o G1???**

JAAPOS junio 2008,12(3)233

- **Eritropoyetina humana recombinante y la incidencia de la retinopatía del prematuro: un modelo de regresión múltiple. Suk**
- 264 niños
- El riesgo de desarrollar ROP aumentó entre los niños que recibieron > 20 dosis de rhEPO fue mayor en comparación con aquellos que recibieron ≤ 20 dosis (OR, 3,53, 95% CI, 1,59, 7,85)
- los rhEPO de partida después de 20 días de edad, que tiene casi cuatro veces el riesgo de retinopatía del prematuro en comparación con los iniciándolo en o antes de 20 días de edad (OR 3,57, IC 95% , 1,59, 8,03).



[Intervention Review]

Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants

Luc P Brion¹, Edward F Bell², Talkad S Raghuvver³

¹Division of Neonatal-Perinatal Medicine, University of Texas Southwestern at Dallas, Dallas, Texas, USA. ²Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA. ³Pediatrics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA

Veintiséis estudios clínicos aleatorizados cumplieron con los criterios de ingreso.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD003665. DOI: 10.1002/14651858.CD003665.

- La suplementación con vitamina E se ha asociado con un riesgo reducido de ROP grave en algunos estudios
- El metaanálisis ha indicado que esta estrategia es útil.
- Todos los neonatos en situación de riesgo de desarrollar ROP (inferior a 1.500g al nacer e inferior a 32 semanas de EG) deben recibir un suplemento diario de 5mg o 5U de vitamina E en forma de alfatocoferol, que deberá prolongarse durante 6 meses.
- Niveles séricos >3.5mg/dl se asocian a incremento de sepsis
- No se apoya la vía intravenosa.
- 1 gota = 20 mg



LACTANCIA MATERNA

PEDIATRICS[®]

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Human Milk Intake and Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants

Cherrie D. Heller, Michael O'Shea, Qing Yao, John Langer, Richard A. Ehrenkranz, Dale L. Phelps, W. Kenneth Poole, Barbara Stoll, Shahnaz Duara, William Oh, James Lemons, Brenda Poindexter and for the NICHD Neonatal Research Network
Pediatrics 2007;120:1-9
DOI: 10.1542/peds.2006-1465

1433 niños

Ni aumento de la ingesta de SM se asoció con un menor riesgo de desarrollar ROP severa.

163 (15%) desarrollaron ROP severa

780 niños (75%) recibieron HM

también contiene
docosahexaenoico
ácido (DHA), que tiene un
papel importante
en el desarrollo del cerebro
y retina.

- **Lactancia materna**

Muchas razones apoyan la pronta y continua alimentación con la leche de su propia madre.

Muchos estudios sugieren que la leche humana reduce el riesgo de ROP

Hylander (J Perinatol 2001) Observational cohort study - Any ROP

Okamoto (Peds Internat 2007) Retrospective audit - Severe ROP

But Heller (Pediatrics 2007) RCT secondary analysis – no difference severe ROP

La leche materna tiene mayor IGF-1 que la fórmula.

Pero la óptima nutrición y crecimiento es la meta más importante y la LM debe ser fortificada para alcanzar esto.

TRANSFUSIONES

**Biology of the
Neonate**

Original Paper

Biol Neonate 2006;89:92–98
DOI: [10.1159/000088559](https://doi.org/10.1159/000088559)

Received: March 22, 2005
Accepted after revision: July 4, 2005
Published online: September 26, 2005

Does Insulin-Like Growth Factor 1 Contribute in Red Blood Cell Transfusions to the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity during Retinal Neovascularization?

Axel Hübler^a Kerstin Knotte^b Eberhard Kauf^a Dagmar Barz^b
Dorothea Schlenvoigt^a Dirk Schramm^a

^aDepartment of Pediatrics and ^bDivision of Transfusion Medicine, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena, Germany

- ▶ La transfusión de 15 ml/kg de PG o plasma incrementa 0.054 microgramos de IGF-1/kg
- ▶ Una infusión de IGF-1 tiene efectos como disminuir la glucosa en sangre y aminoácidos, ácidos grasos.
- ▶ La transfusión aumenta el riesgo de niveles súbitamente altos de IGF-1

Relationship between Hyperglycemia and Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants

Tibor Ertl^a Judit Gyarmati^a Valéria Gaál^b Ilona Szabó^b

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology and ^bDepartment of Ophthalmology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

Table 2. Association between gestational age, birth weight, Apgar scores at 1 and 5 min, CRIB score, hyperglycemia and ROP development in very low birth weight infants

Characteristics	OR	95% CI	p value
Gestational age	0.59	0.46–0.76	<0.001
Birth weight	1.00	0.99–1.01	NS
Apgar score at 1 min	1.10	0.70–1.75	NS
Apgar score at 5 min	0.97	0.51–1.84	NS
CRIB score	1.17	0.99–1.37	NS
Hyperglycemia	3.15	1.12–8.84	<0.05

Data are expressed as odds ratios and 95% confidence intervals.

- 201 pacientes
- 125-150mg 15% mas en sangre fresca
- Los cambios osmolares que supone la hiperglucemia pueden asociarse con mayor frecuencia de hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, aumento del estrés oxidativo y enterocolitis.

GENÉTICO

PERSPECTIVE

Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies

Gerd Holmström, Peter van Wiinaarden, Douglas J Coster, Kervn A Williams

J Ophthalmol 2007;91:1704–1708.

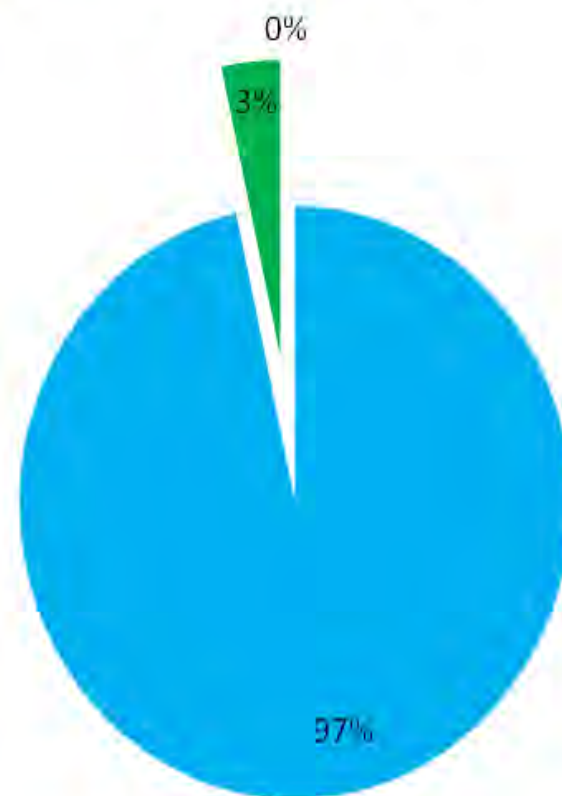
- Es posible que la ROP avanzado pueda ser debido, un FEVR (vitreo-retinopatía familiar) esporádico y la **prematuridad es un factor del medio ambiente**
- que simplemente acelera la progresión de la enfermedad.

EDAD GESTACIONAL

SEMANAS E.G.	NO ROP	ROP LEVE	ROP SEVERO	TOTAL
26	0	1	0	1
27	0	1	0	1
28	1	2	5	8
29	0	3	3	6
30	4	1	5	10
31	6	3	0	9
32	10	7	6	23
33	24	8	5	37
34	21	2	4	27
35	12	1	1	14
36	5	2	0	7
	83	31	29	143

% de prematuros con ROP grave por peso de 2005 a 2014 HACM

■ <ó=1500 ■ 1501-1749 ■ >ó=1750



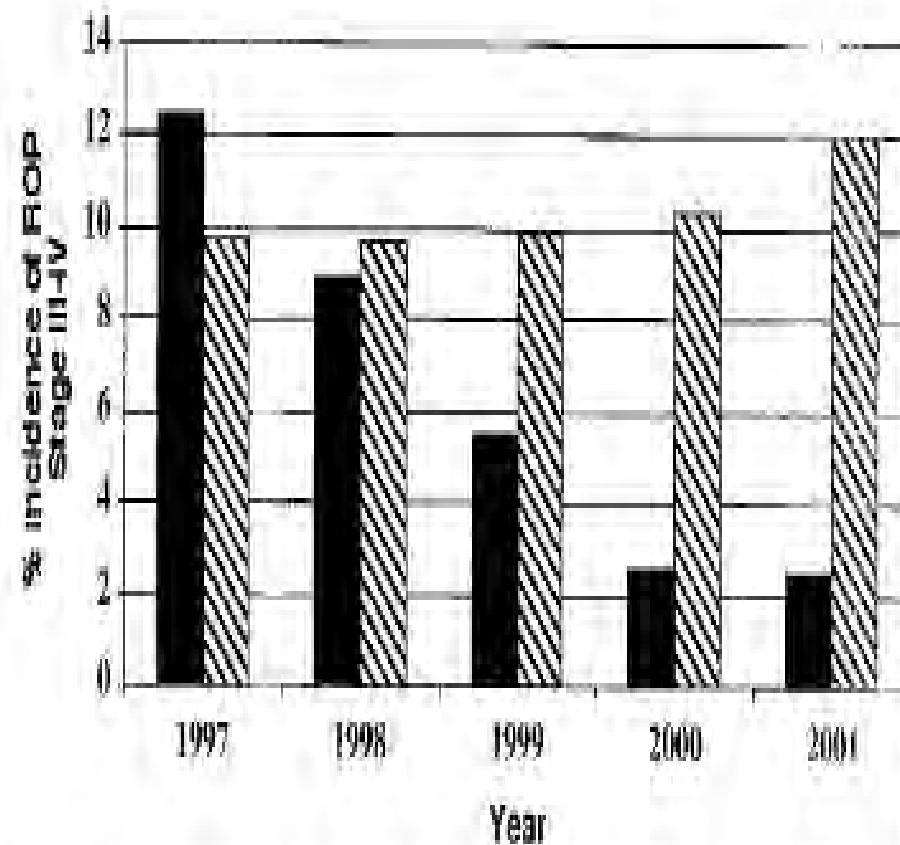


Fig 2. Incidence of ROP stages 3 to 4 for infants with birth weight of 500 to 1500 g at CSMC (■) and VON (▨) for the years 1997 to 2001. (Rates are calculated as described in "Methods.")

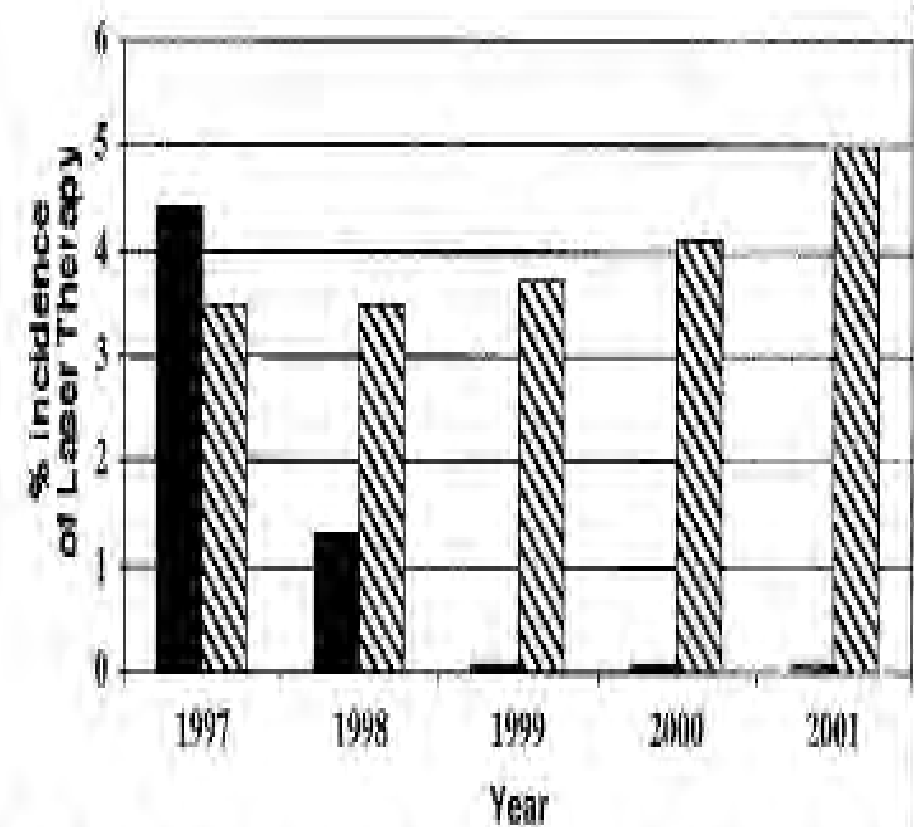


Fig 5. Incidence of ROP laser therapy for infants with birth weight of 500 to 1500 g and born at CSMC (■) and in the VON (▨) for 1997 to 2001.

CONCLUSIONES.

- Uso óptimo y racional de O₂ (monitores, mezcladoras, CPAPn)
- Mejorar las intervenciones en neonatología médicas y de enfermería para el prematuro (NIDCAP, transfusiones)
- Protocolos propios.
- Favorecer la lactancia materna e incremento de peso postnatal (NPT)
- Revisión oportuna de todos los prematuros en riesgo.
- Realizar estudios de investigación (Península)
- Capacitación continua.

GRACIAS!!!

