



11237
270
GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México - La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN LA RETINOPATÍA
DEL PREMATURO EN RECIEN NACIDOS PRETERMINOS
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO DE PERALVILLO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
P R E S E N T A D O P O R
DR. RAUL FRANCISCO TREJO VELASCO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTORAS DE TESIS
DRA. MARIA DEL PILAR ROBLES BLANCAS
DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**Factores de riesgo asociados en la Retinopatía del
Prematuro en recién nacidos pretérmino en el
Hospital Pediátrico de Peralvillo**

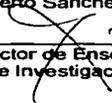
Autor: Dr. Raúl Francisco Trejo Velasco

**Vo.Bo.
Dr. Moisés Villegas Ivey**



**Profesor Titular del Curso de
especialidad en Pediatría**

**Vo.Bo.
Dr. Roberto Sánchez Ramírez**



**Director de Enseñanza
e Investigación**


**DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO PERALVILLO**

**TESIS COM.
FALLA DE CALIDAD**

**Factores de riesgo asociados en la Retinopatía del
Prematuro en recién nacidos pretérmino en el
Hospital Pediátrico de Peralvillo**

Autor: Dr. Raúl Francisco Trejo Velasco



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Vo.Bo.

Dra. María del Pilar Robles Blancas

Directora de Tesis
Médico Adscrito Unidad de Cuidados Intensivos
Neonatales. Hospital Pediátrico Peralvillo

Vo.Bo.

Dra. Carolina Salinas Oviedo

Directora de Tesis
Jefe de Enseñanza de
Hospital Materno Infantil Cuatepec

TESIS CUM
FALLA DE DEFENSA

INDICE

	Página
I. Resumen	5
II. Introducción	6
III. Material y métodos	10
IV. Resultados	11
V. Discusión	13
VI. Conclusiones	15
VII. Referencias bibliográficas	16
VIII. Anexos	19

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

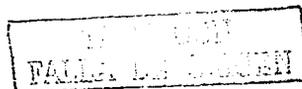
Introducción. La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad que afecta la formación de los vasos sanguíneos en la retina de los recién nacidos prematuros, existe aún controversia entre los autores acerca de la influencia de algunos factores de riesgo. Este estudio busca determinar el riesgo de cada uno de los siguientes factores para desarrollar ROP: suplemento de oxígeno, transfusiones de paquete globular, sepsis, choque, uso posnatal de esteroides, hiperbilirrubinemia, broncodisplasia pulmonar, persistencia del conducto arterioso y empleo de vitamina E.

Material y métodos. Se realizó un estudio de casos y controles, en donde se estudiaron recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y peso menor de 2000g al nacimiento.

Resultados. Se encontró una prevalencia de 28.2 casos. De los factores de riesgo que se encontró correlación con ROP se encuentran la sepsis ($p=0.0009$), transfusiones de paquete globular ($p=0.028$), peso menor a 1,200 gramos ($p=0.058$).

Conclusiones. La valoración por oftalmología debe ser un estudio de rutina en todos los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación o menores de 2000g, a las 4 semanas de vida o 34 semanas de gestación corregidas, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo asociados.

Palabras clave: Factores de riesgo, retinopatía del prematuro.

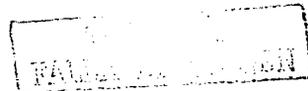


INTRODUCCION

Theodore Terry describe por primera vez esta patología descrita como fibroplasia retrolental (1942), este nombre se cambió a retinopatía del prematuro (ROP) en 1984 por un Comité Internacional, dando además un sistema de clasificación uniforme.¹

La ROP es una enfermedad ocular seria y compleja que afecta la formación de los vasos sanguíneos en la retina de los recién nacidos prematuros, posteriormente estos vasos pueden sanar completamente o pueden llevar a un gran espectro de secuelas.^{2,3}

La ROP involucra crecimiento y desarrollo anormal de los vasos retinianos. Se requieren dos condiciones para que la ROP pueda ocurrir: (1) la vascularización retinal incompleta y (2) la exposición de los vasos retinales en vías de desarrollo a un ambiente anormal o lesión. La lesión a los capilares crecientes delicados puede ocurrir en el útero o en el periodo perinatal o postnatal. Los capilares cubren normalmente la mitad de la retina y no tienen ninguna membrana de apoyo en los infantes nacido a menos de 30 semanas de edad gestacional. Estos capilares delicados son susceptibles a lesión que es el resultado de hiperoxia, hipoxia, la acidosis, la exposición a la ventilación mecánica prolongada y oxígeno, sepsis, estrés. Una lesión al sistema vascular en vías de desarrollo de la retina puede llegar a producir isquemia en el tejido, produciendo neovascularización (la formación vascular anormal en la retina y vítreo adyacente). Este proceso puede llevar a desarrollar RCP.



Los factores de riesgo para la ROP parecen ser multifactoriales. Los factores más importantes son la prematuridad extrema (< 28 semanas de edad gestacional) y peso del nacimiento extremadamente bajo (< 1,000 gramos)^{2,20}. La terapia de oxígeno todavía es considerada un factor de riesgo significativo, pero más importante es la concentración del oxígeno y la duración de la ventilación mecánica, es importante hacer notar que la ROP puede ocurrir en la ausencia de la terapia de oxígeno. Varios factores de riesgo que frecuentemente ocurren también en los prematuros más pequeños y más enfermos pueden predisponer a la ROP, éstos incluyen la acidosis, el estrés, la asfíxia, la hipotermia, la hipercapnia, la hipocapnia, la hipoxemia, las transfusiones sanguíneas, la exposición a la luz, la deficiencia de vitamina E, la sepsis, persistencia del conducto arterioso, la hemorragia intraventricular, y gestación múltiple.^{2,3,5,6,7}

Existe aún controversia entre los autores acerca de algunos factores de riesgo. Se comenta que el efecto del oxígeno se basa en número de días que se aporta oxígeno, sin embargo Gaynon et al⁸, sugirieron que el daño en la retina se origina cuando la saturación arterial de oxígeno se encuentra fuera de rangos del 96 al 98%. Englert et al⁹, demostró que la anemia no es un factor de riesgo directo y junto con Inder et al¹⁰, demostraron que la transfusión de paquete globular a volúmenes altos en la primera semana de vida en los neonatos prematuros, incrementa los niveles séricos de hierro, lo cual incrementa el riesgo para la ROP, independientemente de la terapia con oxígeno. Purupia et al¹¹, proponen que el uso de esteroides en la edad posnatal es un factor de riesgo independiente del desarrollo de retinopatía del prematuro severa, este riesgo se presenta indirectamente al presentar como



complicación del uso de esteroide de sepsis por hongos. En la década pasada se consideraba la luz ambiental como factor de riesgo, sin embargo, Reinold et al¹² y posteriormente el Grupo corporativo para el estudio de la ROP¹³, rechazaron esta hipótesis. Se ha demostrado que el aporte de la vitamina E, disminuye hasta un 52% el riesgo para la ROP¹⁴. De Gonge et al¹⁵, demostró que no existe relación entre la ROP y los niveles séricos de bilirubinas. Hylander et al¹⁶, demostró que la alimentación con leche materna disminuye el riesgo para la ROP. Kennedy et al¹⁷, demostró que no existe relación de la ROP con el uso de surfactante exógeno. Nandgoankar et al¹⁸, demostró que la indometacina no tiene efectos sobre la vascularización de la retina del prematuro. Algunos marcadores bioquímicos se han encontrado relacionados con la ROP, Hikino et al¹⁹, demostró que los niveles séricos de IgF-1 y GH son los responsables para el desarrollo neovascularización y ROP.

Las complicaciones de la ROP son muchas, muchos infantes padecen deterioro visual como la disminución de la agudeza visual, miopía, estrabismo, ambliopía, y datos de glaucoma, se reporta que hasta un 55 por ciento de infantes con ROP desarrollaron problemas oftalmológicos. Todos los infantes con ROP deben seguirse por un oftalmólogo que está familiarizado con las secuelas de ROP. No hay un estudio en México acerca de la incidencia de esta patología ni sobre los factores de riesgo para nuestra población.^{20, 21}

En la Secretaría de Salud del Distrito Federal en algunos Hospitales Pediátricos no se realiza de manera regular el seguimiento oftalmológico en los recién nacidos pretérmino, aún contando con servicio de oftalmología, por lo que el riesgo para estos pacientes de desarrollar complicaciones, al no ser detectada la ROP a tiempo y su tratamiento temprano, es alto. En Estados



Unidos se calcula una incidencia anual de 1,300 casos; en Strasbourg, Francia se encontraron 164 casos (17.4%), en Sofia, Bulgaria 21 casos (11.2%) .

En Estados Unidos se realizó un estudio multicéntrico para valorar el neurodesarrollo en sobrevivientes prematuros a la edad de 5.5 años. Los resultados demostraron que en la ROP leve se encontró un neurodesarrollo normal. Sin embargo, en la ROP severo se encontraron secuelas hasta en un 76.8%, caracterizadas en ceguera, desórdenes de la visión, invalidez y dependencia funcional.²²

La detección y tratamiento temprano favorece el pronóstico de vida de estos pacientes para su desarrollo en la unidad biológica, psicológica y social, teniendo como repercusión una mejor calidad de vida y disminución de los costos que origine tratamiento de las complicaciones a largo plazo, además de lograr que estos pacientes sean económicamente productivos.

En el Hospital Pediátrico de Peralvillo se realizan las valoraciones por Oftalmología en el Hospital del Conde de Valencia, sin embargo los Hospitales Pediátricos de la secretaría de Salud del Distrito federal cuentan con servicio de oftalmología, por lo que el realizar estas valoraciones no ocasionarían costos adicionales (salvo equipo especial: por ejemplo una lente).

Este estudio busca determinar el riesgo de cada uno de los siguientes factores para desarrollar ROP: suplemento de oxígeno, transfusiones de paquete globular, sepsis, choque, uso posnatal de esteroides, hiperbilirubinemia, broncodisplasia pulmonar, persistencia del conducto arterioso y empleo de vitamina E.

TESTIS CON
FALLA EN EL
ESTADO
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles (longitudinal y retrospectivo), en donde se revisaron los expedientes clínicos (1 caso por 2.5 controles) de recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y peso menor de 2000 gramos al nacimiento, que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico de Peralvillo del 1 de septiembre del 2001 al 30 de octubre del 2002. Los pacientes fueron valorados en el Hospital del Conde de Valencia de Oftalmología. Se excluyeron expedientes incompletos o cuyos pacientes hallan sido trasladados, presentado alta voluntaria o por defunción.

Se aplicó un formato de recolección de datos donde se registraron los factores de riesgo para el desarrollo de ROP: sepsis, transfusiones de paquete globular, peso y edad gestacional al nacimiento, broncodisplasia pulmonar, empleo de esteroides, suplemento de oxígeno, estado de choque, hiperbilirubinemia y empleo de vitamina E. Esta investigación fue aprobada por para su realización por la comisión de Etica, Bioseguridad e Investigación, del Hospital cede de la Investigación.

Los datos fueron analizados en el programa de Epi Info 6, donde se consideraron los datos calculados para odds ratio (OR) con 95% de intervalo de confianza, fracción de riesgo atribuible (FRA) y χ^2 cuadrada (χ^2). Se consideró con $p < 0.05$ como valor estadísticamente significativo.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se revisaron 58 expedientes de los cuales 19 no se tomaron en cuenta por cumplir con uno o más criterios de eliminación.

Se encontró una prevalencia de 28.2 casos/100, para recién nacidos pretérmino ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

De los pacientes con ROP, de acuerdo al grado de severidad se encontró que el 46% correspondió al grado I, 8% grado II, 46% grado III (Figura 1).

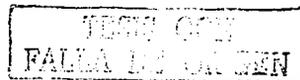
La distribución de pacientes con ROP de acuerdo a la edad gestacional se encontró 27% en el grupo menor de 30 SDG, 18% en el grupo de 30.1 a 32 SDG y 55% en el grupo de 32.1 a 34 SDG. (Figura 2)

Con respecto al peso al nacimiento se encontró que el 27% corresponden al grupo ≤ 1000 gramos, 46% en el grupo entre 1001 y 1200gramos, 27% en el grupo entre 1202 y 1400gramos. (Figura 3)

De los factores de riesgo que se encontró correlación con ROP (Tabla I) se encuentran la sepsis ($p= 0.0009$), transfusiones de paquete globular ($p= 0.028$), peso menor a 1,200 gramos. ($p= 0.058$) Cuadro 1.

Para los recién nacidos prematuros con sepsis se tiene 21 veces mayor riesgo de padecer ROP, por otro lado el 86% de los pacientes con sepsis tienen riesgo de padecer ROP.

Para los recién nacidos prematuros que fueron transfundidos con paquete globular tienen 9 veces mayor riesgo de presentar ROP que los que no se transfunden y por otro lado el 8.4% de los pacientes transfundidos tienen riesgo de presentar ROP.



Cuadro 1. Resultados de análisis estadístico de los factores de riesgo asociados a ROP.

FACTOR DE RIESGO	OR	95% CI	FRA	P
Sepsis	21.11	2.11-513.49	86.50%	0.0009531
Transfusiones PG	8.67	0.89-206.02	8.40%	0.0287161
Peso	3.6	0.67-20.30	39.30%	0.0581831
Edad Gestacional	2.08	0.40-11.19	23.60%	0.3141883
BDP	1.85	0.37-9.53	25%	0.3871449
PCA	1.73	0.25-11.55	11.50%	0.5122854
Uso de Esteroides	1.71	0.30-9.73	15.11%	0.4778157
Suplemento de Oxígeno	1.2	0.90-33.84	9%	0.8804722
Choque	0.83	0.0-11.23	-1.84%	0.8804722
Hiperbilirubinemia	0.54	0.06-5.63	-69%	0.5301927
Sexo	0.27	0.05-1.43	-98%	0.0719705

OR: odds ratio, CI: intervalo de confianza, FRA: fracción de riesgo atribuible.

Para los recién nacidos prematuros con peso menor de 1200grs tienen 3.6 veces mayor riesgo de presentar ROP que los mayores de este peso; y el 39% de los pacientes con peso menor a 1200 presentarán ROP.

Para la población estudiada no se encontró relación entre los grupos con ROP y los controles para los factores de riesgo: edad gestacional, broncodisplasia pulmonar, persistencia del conducto arterioso, uso de esteroides, suplemento de oxígeno, choque e hiperbilirubinemia, sexo. En el caso de la vitamina E, no fue valorable, ya que todos los pacientes se encuentran con aporte de esta vitamina, y la manera correcta de valorarlo es a través de medición de los niveles séricos.

TEXIS CON
FALLA DE SEREN

DISCUSION

La prevalencia de ROP en la población de riesgo en el Hospital Pediátrico Peralvillo fue de 28%, comparada con 17.4% en Francia², 11.2% en Bulgaria⁷. La Academia Americana de Pediatría, sugiere la realización de examen oftalmológico a todos los recién nacidos prematuros menores de 1.200grs. o menores de 28 semanas de gestación, hasta las 44 semanas de gestación que es la edad donde se logra la vascularización hasta la zona III en ambos ojos.^{2,3}

En el estudio CRYO-ROP² se encontró una incidencia global del 65.8%, 90% en niños con peso al nacimiento menor de 750 gramos, del 78% en los recién nacidos de 751 a 1000gramos y 47 % en los recién nacidos entre 1001 y 1250 gramos. Sin embargo, en este estudio se encontró la presencia de ROP en recién nacidos prematuros en un 27% en el grupo de 15001 a 2000 gramos y un 55% en el grupo de 32.1 a 34 SDG.

Con respecto a los factores de riesgo en la población estudiada, la sepsis, transfusiones de paquete globular y peso menor de 1200 gramos, fueron los factores de riesgo que predisponen a ROP. Para sepsis ($p=0.0009$), Purupia et al¹¹, encontraron que el riesgo para ROP severa se incrementa secundario al uso de esteroides e infección por hongos secundaria. Las transfusiones de paquete globular ($p=0.02$), Englert et al e Inder et al⁹, demostraron que la transfusión de paquete globular a volúmenes altos en la primera semana de vida en los recién nacidos prematuros incrementa los niveles séricos de hierro y saturación de transferrina lo cual es asociado con un incremento en el riesgo para el desarrollo de ROP.

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

En los estudios realizados sobre factores de riesgo para ROP, se considera una relación inversamente proporcional a la edad gestacional¹⁻²⁰, lo que coincide con los resultados de este estudio.

De Jonge et al¹⁵, demostraron que no existe una relación entre los niveles séricos de bilirubina y la severidad de la retinopatía, la cual se consideraba como factor protector por su efecto antioxidante (al igual que la vitamina E) in vitro.

ES CON
FALLA DE SISTEM

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo asociados a la ROP para este estudio son sepsis ($p= 0.0009$), transfusión de paquete globular ($p= 0.02$) y peso menor de 1500 gramos ($p= 0-05$). Es importante realizar un estudio para cada factor de riesgo para eliminar los sesgos a través de balanceo de variables (otros factores) que influyan en el resultado del estudio.

La valoración por oftalmología para la exploración de fondo de ojo debe ser un estudio de rutina en todos los recién nacidos prematuros a las 4 semanas de vida o 34 semanas de gestación corregidas, de manera regular cada 3 semanas hasta las 44 semanas de gestación corregida, en todos los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación o menores de 2000 gramos.

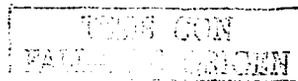
IMPRESO CON
FALTA DE CORDEN

BIBLIOGRAFIA

1. Silverman WA. Retinopathy of prematurity – forme fruste. *J Perinatol* 2001; 21: 393-4.
2. Lee S. Retinopathy of prematurity in the 1990s. *Neonatal Network* 1999; 18: 31-7.
3. Good WM and Gendron RI.. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America*; 2001: 14.
4. O'Connor AR. Long-Term ophthalmic of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002; 109: 12-8.
5. Rush S. Retinopathy of prematurity-Incidence and associated factors in infants with birth weight $\leq 1500g$ or gestational ≤ 2 weeks is one of the predictive factors. *J Perinatol* 2001; 21: 504-5.
6. Gaugler C; Beladdale J; Astruc D. Retinopaty of prematurity: retrospective study. *Archives de Pediatric*. 1999. 95: 239-45 (Abstract).
7. Slüncheva B; Vakrilova L; Emilova Z. Retinopathy of prematurity—frequency and risk factors. Slüncheva B - *Akush Ginekol (Sofia)*. 2002; 42(1): 10-4 (Abstract).
8. Gaynon MW. Supplement oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997; 17: 434-8.



9. Englert JA. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001; 26: 21-26.
10. Inder TE. High iron status en very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997; 131: 541-4.
11. Purupia MFH. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis en the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 242-7.
12. Reynolds JD. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-6.
13. LIGHT-ROP Cooperative Group. The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity.
J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999; 36: 257-63.
14. Raju TNK. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: A reappraisal of published trial. *J Pediatr* 1997; 131: 844-50.
15. De Jonge MH. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. *J Pediatr* 1999; 135: 102-4.
16. Hylander MA. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 356-62.
17. Kennedy J. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 week's gestation: 3 % years pre and postsurfactant.
J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997; 34: 289-92.



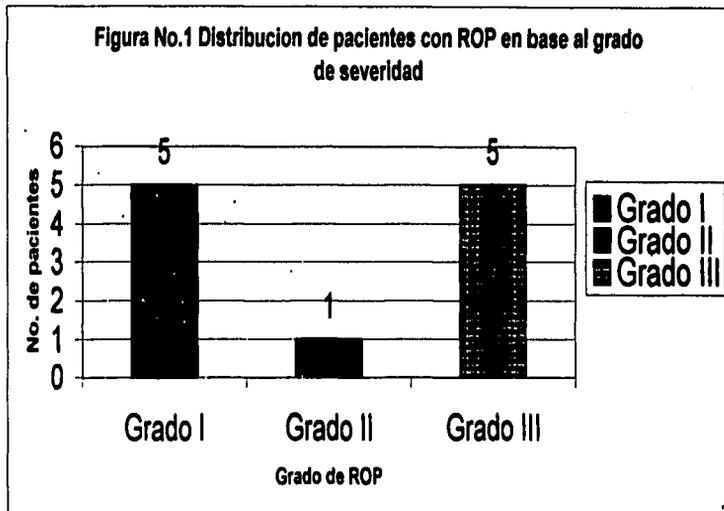
18. Nandgoankar BN. Indomethacin improves oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Pediatr Res* 1999; 46: 184-8.
19. Hikino S. Physical Growth and retinopathy in preterm infants: Involvement of IGF-1 and GH. *Pediatr Res* 2001; 50: 732-6.
20. Pérez-Pérez JF. Retinopatía del Prematuro. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 1999; 73 (1): 33-40.
21. de la Fuente TMA. Retinopatía del Prematuro. *Revista del Hospital general "Dr. Manuel GEA González"*. 2001; 4 (4): 133-7.
22. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio, et al. Severity of Neonatal Retinopathy of Prematurity Is Predictive of Neurodevelopmental Functional Outcome at Age 5.5 Years. *Pediatrics*; 2000: 106.

TESIS CON
FALLA DE CREEN

ANEXOS

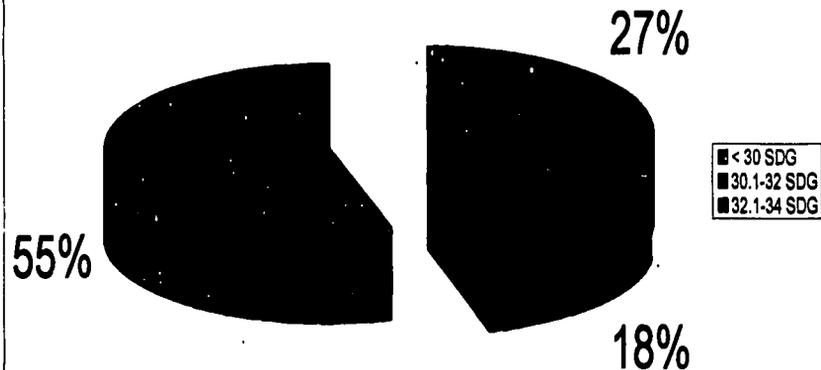
TRAYE CON
FALLA DE LIGERIN

Figura No.1 Distribucion de pacientes con ROP en base al grado de severidad



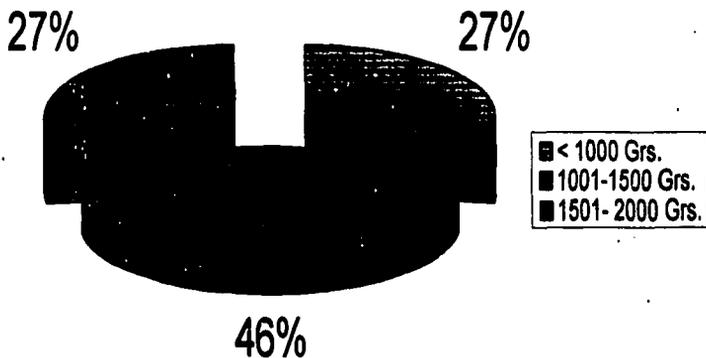
TEMAS CON
FALLA EN ORIGEN

Figura No. 2 Distribución de pacientes con ROP en base a la edad gestacional



TESIS C.C.
FALLA DE ORIGEN

Figura No.3 Distribucion de pacientes con ROP en base al peso (grs) al nacimiento



TESIS CON
FALLA DE CONSENT