UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RETINOPATIA DEL PREMATURO Y SUS ESTADIOS DE ENERO DE 2009 A ENERO DE 2019 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. JACQUELINNE ITZEL ELIZALDE ARANDA

TUTOR:

DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI

TUTORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2020

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Indice

Antecedentes	2
Definición	3
Epidemiologia	3
Fisiopatología	5
Factores de riesgo	7
Clasificación	7
Diagnóstico	8
Tratamiento	9
Pronóstico	10
Planteamiento de problema	10
Pregunta de investigación	11
Justificación	11
Objetivo general y específicos	12
Material y métodos	12
Análisis estadístico	15
Resultados	15
Discusión	16
Conclusiones	20
Bibliografía	20
Anexos	23
Cronograma	23

RETINOPATIA DEL PREMATURO Y SUS ESTADIOS EN EL PEDIODO DE ENERO DE 2009 A ENERO DE 2019 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Autor: Elizalde Aranda Jacquelinne Itzel

Tutor: Carlos López Candiani

Antecedentes

La retinopatía del prematuro (ROP) antes conocida como “fibroplasia retrolental” fue descrita por primera vez en 1942 por T.L. Terry, quien publicó una descripción de los hallazgos histológicos, describiéndola como una forma especial de persistencia del vítreo primario en recién nacidos prematuros. (1) Owens y Owens realizaron la primera clasificación de la retinopatía del prematuro, catalogándola como una retinopatía con proliferación neovascular que era la causante del desprendimiento de retina y de las membranas retrolentales típicas.

En 1951 K. Campbell sugirió que la retinopatía del prematuro podía estar relacionada con la introducción de terapia de oxígeno en las unidades de niños prematuros y después estudios clínicos y experimentales apoyaron el concepto de un defecto tóxico del oxígeno en la vasculatura de la retina inmadura. En 1952 se le dio el nombre de Retinopatía del prematuro por P. Heath. (2)

La primera epidemia de retinopatía del prematuro se dio entre el año 1940 y 1950 en bebes relativamente grandes y maduros o que presentaban *“fibrodisplasia retrolental”*; la medida de peso en esos momentos era de 1370 gramos (936-1843 gramos) en el Reino Unido. En este entonces esta primera epidemia se asoció con la oxigenoterapia, lo cual llevo a restringir su uso (3) En los países altamente desarrollados la población de prematuros que se encuentran en riesgo para etapas avanzadas de ROP que requieren tratamiento son extremadamente prematuros, con peso casi siempre menor de 1000 gramos. (4)

Durante la década de los setentas secundario al desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros se incrementó, al igual que la retinopatía, y se demostró que el oxígeno no era el único factor implicado en el desarrollo de la enfermedad.

A finales de los años setenta se acuñó el término de retinopatía del prematuro, dejando el término de fibroplasia retrolental a la fase terminal de la enfermedad

donde ya existe leucocoria. En la actualidad con el uso del oftalmoscopio indirecto y los depresores esclerales se logra visualizar en su totalidad a la retina, pudiendo obtener mejores diagnósticos, lo que permite determinar con mayor certeza la necesidad de nuevas revisiones. Con el mejor diagnóstico de la enfermedad y sus etapas, surge la necesidad de consensuar una clasificación por estadios y tratamientos para cada uno de ellos, para lo que múltiples comités a nivel internacional se reunieron para generar la primera clasificación en 1984, siendo modificada en 1987 para la adición del grado de severidad y su localización. (4)

Dentro del tratamiento utilizado para la retinopatía del prematuro se usaron corticoides, ACTH y vitamina E sin mostrar efecto en la evolución de la ROP. La fotocoagulación con láser Xenón fue el primer tratamiento efectivo a nivel mundial, sin embargo por ser una terapia compleja para su administración fue reemplazada por la crioterapia transescleral, todo esto hacia la década de los ochentas; para 1986 se realizan estudios sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con láser Argón. Para 1997 se comienza a realizar tratamiento con láser Diodo estableciéndose como tratamiento de elección, desplazando a la crioterapia para casos puntuales de ROP. (4)

Actualmente se utilizan antiangiogénicos como anti-VEGF, Ranibizumab y Bevacizumab, debido a que el VEGF juega un rol fundamental en la fisiopatología de la ROP; se ha demostrado la regresión de la enfermedad con el uso de estos; se prefieren su utilización debido a que reduce el riesgo anestésico del paciente y por ser de fácil y rápida aplicación, no siendo necesario un largo entrenamiento.

Definición

La retinopatía del prematuro es una enfermedad ocular provocada por una alteración de la vasculatura de la retina que se presenta en recién nacidos prematuros, aunque no exclusivamente, su presencia puede llevar al desarrollo anormal y pérdida parcial o total de la visión. (5) Afecta principalmente a niños prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacer o de menos de 32 semanas de edad gestacional, también a aquellos de mayor edad gestacional o mayor peso al nacimiento que recibieron oxígeno o presentan otros factores de riesgo. (5)

Epidemiologia

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en el 2020 la retinopatía del prematuro será la principal causa de ceguera en niños, especialmente en países

desarrollados. Es una de las causas más importantes de ceguera evitable en niños que viven en países desarrollados y en vías de desarrollo socioeconómico. (6)

La retinopatía del prematuro es la principal causa de ceguera prevenible en más del 80% de los casos de recién nacidos pretérmino, sobre todo en los inmaduros a nivel mundial. Se sabe que hay en el mundo aproximadamente 50,000 niños ciegos a nivel mundial por retinopatía, de los cuales el 50% de ellos están en Latinoamérica (7)

En estos días la tasa de supervivencia de una prematuro de entre 25 y 26 SDG y más de 750 gramos de peso, tienen una probabilidad de supervivencia del 50%. Se estima que cada año nacen 15 millones de niños prematuros, y esta cifra va en aumento. A nivel mundial la tasa de nacimientos de prematuros oscila entre 5 y 18% de los recién nacidos, contando con tasas más altas en aquellos pacientes con bajos ingresos. La OMS estima que la tasa de nacimientos prematuros por 100 nacimientos en México 7.3. (8)

Los 10 países con mayor número de nacimientos prematuros son los siguientes: (9)

- India: 3 519 100
- China: 1 172 300
- Nigeria: 773 600
- Pakistán: 748 100
- Indonesia: 675 700
- Estados Unidos de América: 517 400
- Bangladesh: 424 100
- Filipinas: 348 900
- República Democrática del Congo: 341 400
- Brasil: 279 300
-

En México en la década de los ochenta se iniciaron programas de detección y tratamiento para ROP, principalmente en las ciudades de Guadalajara, Monterrey y Ciudad de México, que desde el 2000 con base en el programa establecido por la OMS “Visión 2000” se planteó el objetivo de reducir un 50% de los casos prevenibles de ceguera, para el año 2020; oficialmente México se afilio a este programa en el 2005.

En un estudio realizado en 2012 en el Hospital Infantil de México, se observó que la edad gestacional promedio fue de 29.37 semanas y el peso de 1,089 gramos, con una edad gestacional corregida de 35.52 semanas, predomino el estadio 1 (70%), estadio 2 (21.3%); de todos los casos sólo el 9.4% presentó retinopatía preumbral tipo 1 y 4.7% umbral que ameritaron tratamiento con láser o crioterapia.

del total de la población 59.9% de los pacientes entre 1510-1000 gramos desarrollaron ROP. El principal factor de riesgo encontrado fue el uso de oxigeno con 1.3 veces mas riesgo al usarlo, seguido de ventilación mecánica asistida (1.67) y displasia broncopulmonar (1.6), todos sus resultados fueron estadísticamente significativos. (2)

Fisiopatología

Es bien conocido que la patogénesis de la retinopatía del prematuro se detiene al nacimiento pretérmino que interrumpe el proceso de vascularización normal. Se trata de una retinopatía vasoproliferativa de origen multifactorial y producida por la existencia de una retina inmadura y sólo parcialmente vascularizada al momento del nacimiento en forma prematura.

De forma normal es en el cuarto mes de gestación cuando aparecen las células vasculares mesenquimales primitivas cercanas a la arteria hialoidea e invaden la capa de fibras nerviosas. En la semana catorce aparecen los primeros vasos retinianos a partir de la cabeza del nervio óptico para formar un sistema primitivo arterial central. Entre las semanas dieciséis a dieciocho, estos vasos desarrollan un lumen y comienza su extensión a partir del disco óptico y continúan migrando hasta llegar a la ora serrata nasal a las treinta y seis semanas de gestación y la ora serrata temporal entre las semanas treinta y nueve a cuarenta, esto es hasta dos semanas después del nacimiento a término. La vasculatura de la retina alcanza el patrón de adulto hasta el quinto mes de vida.

El desarrollo vascular está regulado por vasculogénesis, angiogénesis, remodelación vascular o maduración de los vasos. La angiogénesis se caracteriza por formación de vasos a través de brotes en vasos existentes. El desarrollo vascular retiniano mediado por angiogénesis es el responsable de las partes periféricas de la vasculatura retiniana vascular interna así como de todos los elementos de la vasculatura retiniana externa y de los vasos perifoveales. La angiogénesis esta mediada por la relativa hipoxia tisular, la cual induce el desarrollo del factor-1 inducido por hipoxia (FIH), proteína nuclear que actúa como factor de transcripción para el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE). Cualquier factor posnatal que reduzca los niveles de FIH, como la hiperoxia relativa producida por la terapia de oxígeno, dará lugar a la reducción y retraso del crecimiento vascular retiniano mediado por angiogénesis.

El efecto del oxígeno sobre la vasculatura de la retina inmadura fue descrito en dos estadios

1. Fase primaria o fase de vasoconstricción: ocurre durante la exposición a hiperoxia y al mismo tiempo ocurre supresión de la vascularización normal en la retina posterior. Este mecanismo de vasoconstricción y efecto obliterativo del oxígeno se ve predominantemente en el desarrollo de los vasos de la retina
2. Fase secundaria o fase proliferativa: ocurre durante el cambio entre el oxígeno y el aire ambiente, y lleva a la dilatación y tortuosidad de las venas existentes con neovascularización y proliferación de nuevos vasos en el vítreo. Esto es principalmente debido a la repentina aparición de niveles de factores de crecimiento endotelial vascular.

Factores angiogénicos

El uso excesivo de oxígeno se ha asociado con el desarrollo de ROP desde 1940, cuando la *fibrodisplasia retrolental*, se observó por primera vez después de la aparición de las incubadoras cerradas, lo que generó niveles no antes vistos de oxígeno. Con el tiempo se identificó que la hiperoxia inducía la perdida vascular que resultaba en hipoxia retiniana y estimulaba la liberación de factores que interferían con el crecimiento de los vasos sanguíneos.

Existen varios factores angiogénicos involucrados en la retinopatía inducida por hipoxia, por ejemplo el FCVE, eritropoyetina, IGF-1, angiopoyetinas, anfromedulina y el factor 1-alfa-inducido por hipoxia.

Dos factores angiogénicos son de gran importancia en la vascularización de la retina, el VEGF (vascular endothelial growth factor) y el IGF-1 (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.

Factores de riesgo

La etiología del ROP es multifactorial y se desarrolla hasta en el 84% de los prematuros menores de 28 semanas de gestación con peso menor a 1000 gramos al nacer. Se sabe que la enfermedad es más frecuente y más grave en prematuros de 24 a 27 semanas de edad gestacional y con peso extremadamente bajo < 800 gramos. Sin embargo depende de la región del mundo y el estado socioeconómico

del país implicado, la prevalencia que esta enfermedad tendrá dependiendo de la zona geográfica a la que nos estemos refiriendo (2)

Existen factores de riesgo claramente asociados con el desarrollo de la retinopatía del prematuro, como lo son la prematuridad donde en nuestro país según estudios realizados en hospitales de tercer nivel de atención la edad gestacional promedio es de 30.5 SDG (± 2.07); peso extremadamente bajo al nacimiento siendo en México de 1291.98 gramos (± 255.93), (2) uso de oxígeno; género masculino, información que se ha podido evidenciar también en la población mexicana y la raza caucásica. (10) (6)

Hay otros factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de la retinopatía del prematuro como lo son ventilación mecánica asistida donde se ha encontrado que aumenta el riesgo 1.67 veces, displasia broncopulmonar, sepsis que da 1.27 veces más riesgo de ROP, la necesidad de transfusiones sanguíneas (11) (2) (12)

Clasificación

La retinopatía del prematuro se clasifica en cinco estadios y se localiza por extensiones horarios y zonas, esto sumado a las características de los vasos del polo posterior inician la gravedad de la enfermedad y la necesidad de tratamiento.

- Estadio 1. Línea de demarcación: fina línea blanca que separa la retina vascular de la avascular
- Estadio 2: Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
- Estadio 3: Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo
- Estadio 4: Desprendimiento de retina parcial: se subdivide en 4A si la mácula está aplicada y 4B si la macula esta desprendida.
- Estadio 5: Desprendimiento total de la retina

Enfermedad plus: se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de retinopatía.

Localización: en 1984 el comité para la clasificación de la retinopatía de prematuro propuso una clasificación internacional que dividía la retina por su localización en tres zonas concéntricas, centradas en la retina definen la ubicación anteroposterior de la retinopatía. (13)

- Zona I: el disco óptico como el centro y dos veces la distancias del disco a la fóvea, el circulo que se forma es la zona 1

- Zona II: comienza en el borde de la zona I y se extiende hasta la ora serrata nasal, con un área correspondiente temporal.
- Zona III: es el remanente de la porción temporal de la retina

Extensión: describe la extensión en sectores horarios

Retinopatía umbral: es una retinopatía es estadio 3 con presencia de enfermedad plus en zona I o II y que se extiende al menor en cinco horas continuas y ocho horas acumulativas. Indica necesidad de tratamiento.

Retinopatía agresiva posterior**:** es una forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad plus

Diagnóstico

El tamizaje para la retinopatía del prematuro se comenzó a finales de los años ochenta, pues en este tiempo se realizaron varios estudios donde se demostró la importancia del tratamiento precoz de la enfermedad.

Las recomendaciones actuales para el tamizaje de recién nacidos es realizar exámenes a los bebés con peso al nacer menor de 1500 gramos o edad gestacional de treinta semanas o menos, los niños seleccionados con un peso al nacer entre 1500 y 2000 gramos o edad gestacional superior a treinta semanas con curso clínico inestable, que se consideran en alto riesgo por su pediatra o neonatólogo. También se establece que en nacidos de las 28 semanas de gestación o más deben ser evaluados a las 4 semanas después del nacimiento.

En México contamos con los protocolos de tamizaje del Lineamiento Técnico del Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaria de Salud en 2007, donde se establece lo siguiente:

1. Todos los recién nacidos que nacieron pretérmino de treinta y cuatro semanas o menos de edad gestacional, y/o aquellos con peso menor de 1750 gramos al nacimiento.
2. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino mayores a 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento igual o mayor de 1750 gramos que hayan recibido oxigeno suplementario.
3. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados. (14)

En cuanto al inicio de las revisiones se basa en recomendaciones realizadas por la Asociación Americana de Pediatría, para los niños con edad gestacional de al

menos 28 semanas de gestación, los exámenes deben iniciar a las 4-6 semanas después del nacimiento. (15)

La frecuencia de vigilancia de acuerdo al Lineamiento Técnico del Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007 recomienda:

- Semanal:
  - ROP tipo I
  - ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III.
- Quincenal:
  - ROP en zona II con estadio 2 sin enfermedad plus.
  - Vascularización incompleta de zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona III
  - Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III
- Suspender vigilancia
  - En caso de regresión de preumbral o ROP que se autolimite a las 45 semanas
  - Cuando haya progresión de la vascularización a la zona III

Tratamiento

El tratamiento de la retinopatía del prematuro dependerá del estadio en el que este se encuentre al momento del diagnóstico. Los grados I y II no requieren más que la observación debido a que estos estadios tienen recuperación total. El estadio III suele tratarse con fotocoagulación mediante laser de Argón, otra opción para este estadio es la crioterapia, misma que se realiza mediante la colocación de una sonda fría por fuera del ojo congelando hasta la retina; el tratamiento con láser o crioterapia deben ser realizados dentro de las primeras 72 horas tras el diagnóstico.

En los estadios IV y V el anillo escleral es una opción de tratamiento, consiste en la colocación de un elemento indentado los 360° con el objetivo de reaplicar la retina y evitar la progresión de la retinopatía a estadios severos. Cuando hay desprendimiento de retina además de la banda escleral se realiza crioterapia o fotocoagulación con láser. (16)

La vitrectomía se emplea en estadios IV b y V cuando hay desprendimiento traccional de la retina con afección macular y presencia de membranas que imposibiliten la colocación de una banda escleral. La vitrectomía consiste en sustituir el vítreo con solución salina con el fin de mantener la presión del ojo,

permitiendo el retiro del tejido cicatrizal de la retina y evitar la tracción y desprendimiento. (17)

El uso de medicamentos inhibidores del VEGF ha mostrado resultados alentadores como tratamiento de la retinopatía del prematuro, tanto en monoterapia como asociados a fotocoagulación. (18) Dentro de los inhibidores de VEGF se encuentra el Bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal recombinante cuyo mecanismo de acción se basa en la unión y la consiguiente neutralización del VEGF, evitando su asociación a receptores endoteliales. En diversos estudios la administración como coadyuvante ha tenido éxito en más del 90% de los casos; en los casos de aplicación como monoterapia, se ha demostrado superioridad del Bevacizumab respecto a la fotocoagulación, teniendo una menor taza de recidivas sobre todo en los pacientes en la etapa umbral de la enfermedad. (19)

Pronóstico

Un pequeño porcentaje de casos, a pesar del tratamiento evolucionan a desprendimiento de retina y se debe realizar una cirugía vitreorretiniana, muy compleja en estos niños y con malos resultados funcionales

La OMS estima que existen en el mundo 1.4 millones de niños ciegos y una cantidad tres veces mayor de niños con baja visión, siendo la ROP responsable de cincuenta mil casos a nivel mundial.

Planteamiento de problema

La retinopatía del prematuro es un problema de salud pública importante debido a que la ausencia de un diagnóstico oportuno lleva a la discapacidad visual total o parcial de un individuo. En la actualidad se sabe que la retinopatía del prematuro es la principal causa de ceguera prevenible a nivel mundial. Se sabe que hay en el mundo aproximadamente 50,000 niños ciegos por retinopatía, de los cuales el 50% de ellos están en Latinoamérica. (14)

Según en la literatura mundial la en países en vías de desarrollo la prevalencia de esta enfermedad es mayor que en otros lugares del mundo; la OMS señala que aproximadamente 7.3% de nuestro pacientes prematuros presenta ROP. Se ha encontrado que la mayor prevalencia la tiene el estadio 1 de la enfermedad, por lo tanto, debido a que el INP es un centro de referencia se espera que en nuestra población haya una un estadística similar a lo reportado por la literatura internacional para un país como México.

Por otro lado la ROP es una etiología clara y prevalente de ceguera a nivel mundial; en nuestro país se estima que el 30% de la población con ceguera, es secundaria a complicaciones de retinopatía del prematuro. Hay que señalar que la constancia de esta complicación depende también de los recursos del área geográfica involucrada. Debemos de considerar también que la retinopatía del prematuro es la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos en recién nacidos pretérmino.

Pregunta de investigación

¿Con qué frecuencia se presenta retinopatia del prematuro y cuál es el grado de la enfermedad que más se observa en el INP?

Justificación

Considerando que el INP en un centro de referencia nacional, se espera encontrar una frecuencia de ROP similar a otros países de Latinoamérica. Además contamos con buenos centro hospitalarios capaces de detectar y dar tratamiento oportuno a esta enfermedad, por lo que se espera que la mayoría de los casos que presentan retinopatía del prematuro estén clasificados en el estadio 1 de la enfermedad. Como se ha mencionado antes, la ROP es una causa importante de ceguera a nivel mundial, pero especialmente en los países en vías de desarrollo como el nuestro, en esto radica la importancia de la detección oportuna, debido a que en la actualidad se cuenta con un programa de tamizaje visual, y se valoran a los pacientes con factores de riesgo predisponentes a tal enfermedad, tal como son los prematuros o los niños con muy bajo peso al nacer. (20)

Objetivo general y específicos

Objetivo general

- Estimar la frecuencia de retinopatía del prematuro y de cada uno de sus estadios en un hospital de tercer nivel de atención y presentar el porcentaje de paciente con factores de riesgo como desencadenantes de la enfermedad, con la finalidad de obtener una estadística local actualizada sobre la enfermedad.

Objetivos específicos

- Estimar la frecuencia de la retinopatía del prematuro según edad y género en el Instituto Nacional de Pediatría

- Estimar el porcentaje de cada uno de los estadios de ROP en nuestro instituto.
- Determinar la presencia de peso bajo, edad gestacional, días de exposición a oxígeno, días bajo ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, sepsis, transfusión de hemoderivados, administración de eritropoyetina como factores de riesgo presentes en los prematuros del Instituto Nacional de Pediatría para el desarrollo de ROP.

Material y métodos

a. Clasificación de la investigación (tipo de estudio):
- Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y retrospectivo.

b. Universo de estudio (población a estudiar):
- Se analizaran los expedientes de pacientes que cuenten con el diagnostico de retinopatía del prematuro, de cualquier género, que hayan sido hospitalizados en el área de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del enero de 2009 a enero de 2019.

c. Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación:
- Criterios de inclusión: todos aquellos expedientes de niños que hayan sido hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del instituto nacional de pediatría, que cuenten con el diagnóstico de retinopatía del prematuro.

Criterios de exclusión: inicio de tratamiento fuera del Instituto Nacional de Pediatría

d. Tamaño de la muestra:
- Revisaremos todos los casos de los 10 ultimos años que cumplan con criterios de inclusión y no tengan de exclusión

e. Variables:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Es importante al momento de establecer la correlación con el pronóstico	Intervalo	Años

Peso al nacimiento	Medida en gramos con la que cuenta el recién nacido al momento del nacimiento	Intervalo	Gramos
Edad gestacional	Es el tiempo que transcurre desde la concepción hasta el nacimiento. Es importante para la clasificación	Discreta	Semanas
Género	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Es importante para determinar la frecuencia en cuanto al sexo	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Días de oxigenoterapia	Tiempo total de administración de oxígeno suplementario. Es importante para su correlación con el grado de afección	Intervalo	Días
Días de ventilador	Tiempos en el cual se mantuvo al paciente bajo ventilación mecánica. Importante para su correlación con el estadio de la enfermedad	Intervalo	Días
Sepsis	Presencia de respuesta inflamatoria sistémica como resultado de una infección probada o sospechada.	Nominal	1. Si 2. No
Transfusiones	Administración de hemoderivados. Es relevante para determinar si es un factor de riesgo para la aparición de ROP.	Nominal	1. Si 2. No

Uso de eritropoyetina	Administración de eritropoyetina. Sirve para definir factores de riesgo de la presencia de ROP	Nominal	1. Si 2. No
Días de estancia hospitalaria	Tiempos transcurrido desde su ingreso a la institución de salud, hasta su egreso del mismo	Intervalo	Días
Displasia broncopulmonar	Utilización de oxígeno suplementario >21% durante 28 días o más	Nominal	1. Si 2. No
Edad a la primera revisión oftalmológica	Tiempo transcurrido del nacimiento a la valoración inicial por un oftalmólogo	Intervalo	Días
Clasificación de la ROP	Gravedad de presentación de la retinopatía del prematuro considerando su localización, extensión y características de los vasos	Ordinal	1. Estadio 1 2. Estadio 2 3. Estadio 3 4. Estadio 4 5. Estadio 5
Zona ROP	Acorde a la Clasificación Internacional de ROP, la zona en donde se ubica la lesión	Nominal	1. Zona I 2. Zona II 3. Zona III
Enfermedad plus	Presencia de dilatación y tortuosidad de los vasos en el polo posterior	Nominal	1. Si 2. No
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar la enfermedad	Nominal	1. Expectante 2. Médico

Fotocoagulación	Técnica utilizada para generar una cicatriz en la retina mediante quemadura terapéutica para lo cual se utiliza un haz de luz.	Nominal	1. Si 2. No
Crioterapia	Tratamiento de invasión mínima en el cual se aplica nitrógeno líquido o argón gaseoso para congelar un tejido	Nominal	1. Si 2. No
Anillo escleral	Técnica quirúrgica donde se fija un material rígido a la escleral para evitar el desprendimiento de retina	Nominal	1. Si 2. No
Vitrectomía	Sustitución del humor vítreo con solución salina.	Nominal	1. Si 2. No
Inhibidores de VEGF	Anticuerpo monoclonal que se encarga de neutralizar la acción del VEGF.	Nominal	1. Si 2. No

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo utilizando el programa estadístico Excel para determinar en las variables cuantitativas la media, desviación estándar y frecuencia

Resultados

Se obtuvo un total de 64 expedientes en el periodo de enero de 2009 a enero de 2019 de pacientes que fueron atendidos por el servicio de neonatología y que

contaban con el diagnóstico de prematurez, de estos un total de 28 expedientes contaban con el diagnóstico de retinopatía del prematuro, de los cuales sólo se incluyeron 18 en el estudio debido a que 10 de los expedientes no presentaban la información completa, de estos expedientes 2 no se encuentran en archivo debido a que son de pacientes finados y 8 de ellos fueron retirados para su digitalización.

De los 18 expedientes incluidos con diagnóstico de retinopatía del prematuro, se encontró que16 casos presentaban prematurez extrema (menos de 32 semanas de gestación); en dos expedientes fueron de pacientes con peso extremadamente bajo (menos de 1000 gramos), 14 pacientes presentaron peso muy bajo y dos de ellos presentaron peso bajo para edad gestacional. El 55% de los pacientes del género masculino (10 pacientes) y 45% (8) corresponden al género femenino. De estos casos la edad gestacional promedio al nacimiento fue de 29 semanas con una desviación estándar (DE) de 1.9 SDG, mediana calculada de 30 semanas (25 a 33 SDG). Se encontró un peso promedio de 1280 gramos con DE 198 gramos. Dentro de los días de estancia intrahospitalaria, se encontró un promedio de 56 ± 20 días. El promedio de días totales de administración de oxígeno suplementario fue de 45 con DE 27. Se encontró una mediana de 5.5 días de ventilación mecánica, con un máximo de 89 días y un mínimo de 0 días. Respecto a la edad de primera revisión por oftalmología se realizó en promedio a los 60 días con DE 26 días. Se evidenció sepsis neonatal en 15 de los pacientes. Se realizaron transfusiones en 12 de los casos. Se aplicó eritropoyetina a un paciente. Se encontró que el 50% (9) de los casos fueron diagnosticados con displasia broncopulmonar. En cuanto a la retinopatía del prematuro, se encontró que 10 de los casos cursaron con estadio 3; 5 de los casos cursaron con estadio 1, 2 casos tuvieron estadio 4 y 1 casos fueron diagnosticados con estadio 2 de la enfermedad. En cuanto a la zona del ojo que fue afectada se encontraron 8 casos con afección en la zona 2, 7 con afección de la zona 3 y sólo 3 casos con afección de la zona 1. Del total de casos, se encontró que 10 fueron diagnosticados con enfermedad plus y 8 de ellos no la presentaron. En cuanto al tratamiento 4 de los casos recibieron tratamiento expectante debido a que progresaron a la resolución de la enfermedad de forma espontánea; 14 de los casos tuvieron un tratamiento médico. Dentro de los tratamientos médicos otorgados, 12 de los casos recibieron fotocoagulación con láser y en 4 pacientes se administró inhibidor de VEGF, terapias como la crioterapia, la vitrectomía y el anillo escleral no fueron utilizados.

Discusión

La retinopatía del prematuro es una enfermedad proliferativa que se desarrolla en niños prematuros y que en sus formas graves llevan a la ceguera, siendo este un

problema importante de salud a nivel mundial sobre todo en países en vías de desarrollo. En la actualidad la sobrevida de los pacientes prematuros se ha incrementado trayendo con esto un factor de riesgo incrementado para el desarrollo de retinopatía del prematuro, radicando en esto la importancia de la detección oportuna mediante la realización del tamizaje visual, con mayor énfasis en los pacientes con factores de riesgo predisponentes, tal como los prematuros extremos o los recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

En nuestro estudio se encontró un promedio de edad gestacional al nacimiento de 29 ± 2.1 semanas (rango 25 a 33 SDG), en los estudios realizados a nivel mundial, Alizadeh reportó un promedio de edad gestacional de 30.18 ± 2.28 semanas, Iu y colaboradores 30 ± 2.5 semanas y Vázquez y colaboradores 29.3 ± 1.7 semana, coincidiendo con los resultados obtenidos en nuestra muestra, lo que apoya a la prematurez como el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El hecho de ser un centro de referencia, hace más fácil el acceso a recién nacidos con prematurez y también nos hace responsables de tener un tamizaje adecuado en nuestros pacientes, para poder detectar de forma oportuna el desarrollo de enfermedades potencialmente incapacitantes como le ROP.

En la muestra el género masculino corresponde al 55% de los casos, no pudiendo encontrar una prevalencia de género lo que contrasta con los resultados obtenidos por Villegas y colaboradores y Ahma y Montazeri quienes encontraron que el 62.5% de los casos fueron del género masculino.

En el tamizaje de la retinopatía del prematuro se debe tener en cuenta además de la edad gestacional y el peso al nacimiento, otros factores de riesgo asociados a la atención de estos pacientes. Una atención eficaz exige que los recién nacidos en riesgo, reciban un examen oftalmológico oportuno por personal altamente calificado para la detección de esta patología potencialmente incapacitante si se diagnostica de forma tardía. En los lineamientos nacionales se recomienda el tamizaje en los niños prematuros con edad gestacional menor de 34 semanas y peso al nacer menor de 1700 gramos. Sin embargo en nuestra muestra estudiada, no se llevó a cabo una detección oportuna, debido a que en promedio la edad al diagnóstico fue a los 60 días de vida, reflejándose esto en la presencia de estadios avanzados de la enfermedad en nuestra muestra.

En lo que respecta a la clasificación de la retinopatía del prematuro, es importante señalar que un diagnóstico oportuno coincidirá con la prevalencia de estadios más tempranos de la enfermedad y con esto un mejor pronóstico funcional a largo plazo debido a que la detección oportuna y el seguimiento apropiado podría detectar a tiempo la progresión de la enfermedad y dar un tratamiento para evitar el desprendimiento de retina que es la fase final de la enfermedad. Se reconoce

que el diagnóstico y tratamiento oportunos de la enfermedad, puede prevenir discapacidad visual, esto cobra relevancia debido a que las tasas de natalidad y parto prematuro van en aumento, incluso en países en desarrollo.

Como se ha mencionado antes, se estima que una tercera parte de los niños con ceguera, es consecuencia de ROP, razón por la cual el diagnóstico oportuno toma importancia. Dentro de nuestro grupo de estudio, se encontró que el diagnostico de ROP se realizó a los 51 ± 26.7 días, lo que nos deja ver que el objetivo de un diagnóstico oportuno no se alcanzó en nuestra institución, puesto que la literatura señala que este deberá realizarse dentro de los primeros 20 días de vida extrauterina, teniendo por tanto un retraso de al menor 30 días en el reconocimiento de la retinopatía, este punto cobra importancia cuando recordamos que el estadio que más se observó en nuestra muestra es el tres, lo que condiciona mayor morbilidad en nuestros pacientes y podría verse afectada su calidad de vida.

En la literatura internacional se ha encontrado que otro de los factores asociados al desarrollo de ROP en los pacientes prematuros es la presencia de bajo peso al nacer, asociado una mayor incidencia en aquellos pacientes con pesos menor de 1700 gramos, sin que esto exima a los pacientes prematuros con un peso mayor de sufrir dicha enfermedad. Nosotros encontramos un peso promedio de 1218 ± 198 gramos en los pacientes diagnosticados con retinopatía del prematuro, esta información coincide con lo reportado por Vázquez y colaboradores, quienes reportan un peso estimado de 1089 ± 194.7 gramos (630-1650 gramos); Iu y colaboradores encontraron un promedio de 1285 ± 328 gramos, en el estudio de Alizadeh en peso promedio fue calculado en 1422.8 ± 420 gramos, todos los estudios antes mencionados no se encuentra tan alejado de los resultados encontrados por nosotros; difiriendo con la información que encontramos en este trabajo, está lo publicado por Ahma y Montazeri, quienes reportaron un peso promedio de 1713.9 ± 416 gramos. Con esto se demuestra la creciente capacidad que tenemos en el país para la atención de pacientes prematuros y/o con peso bajo al nacer, lo que debe hacer también que contemos con consensos de tratamiento para estos pacientes y disminuir al máximo otros factores de riesgo agregados que los lleven a incrementar su morbimortalidad, porque si bien la sobrevida de recién nacidos de bajo y muy bajo peso al nacimiento incrementa, también lo hacen otras patologías asociadas a esta entidad.

En cuanto nuestra muestra, con respeto a la clasificación de la enfermedad, encontramos que el estadio 3 es el que con mayor frecuencia se diagnosticó, presentándose en el 55.6 % de los casos (10 pacientes), lo que demostraría que en nuestro medio no se está realizando una detección oportuna de esta enfermedad, debido a que encontramos con un número elevado de pacientes con

un estadio avanzado de esta entidad; el estadio 1 se encontró en el 27.8% de nuestra muestra (5), lo que nos dice que menos de una tercera parte de nuestros pacientes prematuros y con factores de riesgo están siendo diagnosticados de forma oportuna y finalmente se encontró el estadio 4 que se presentó en 2 paciente (11%), solo encontramos un caso con retinopatía en estadio 2 (5.5% de la muestra), no se encontraron casos en estadio 5 de la enfermedad.

Nuestros hallazgos no coinciden con los encontrados en otros estudios, donde los estadios que prevalecen fueron el 1 y 2 como en el estudio realizado por Vazquez-Lara y colaboradores, siendo la prevalencia del estadio 3 solo del 7%. En el estudio realizado por García y colaboradores encontraron que el 21.1% de los casos presentaron un estadio grave de la retinopatía del prematuro, quedando muy por debajo de los resultados encontrados por nosotros. El 55% de los pacientes presentaron enfermedad plus. Al tratarse de un hospital de tercer nivel, contamos con las herramientas necesarias en cuanto a personal calificado e infraestructura para poder realizar diagnósticos oportunos, sin embargo la información encontrada en lo expedientes nos señala que no estamos poniendo todos estos recursos en el diagnóstico de nuestros pacientes debido a que el mayor número de casos se presentaron en un estadio avanzado de la enfermedad.

Es por demás sabido que el desarrollo de la retinopatía del prematuro se ha asociado con diversos factores de riesgo confirmados, entre los que se encuentran el bajo peso al nacer, la prematurez, el género masculino, la exposición prolongada a oxígeno suplementario y los días de ventilación mecánica, por mencionar algunos. Por lo cual es importante señalar que en nuestro grupo de estudio la exposición a oxígeno suplementario estuvo presente en todos nuestros pacientes, obteniendo como media de días de exposición de 41.5 $\pm$ 26.7 días; en cuanto a la ventilación mecánica, el 72% de los casos tuvieron este tratamiento como parte de las complicaciones de prematurez con una mediana de 5.5 $\pm$ 23 días, un rango muy amplio, que no permite ver objetivamente si estamos utilizando de forma irracional el oxígeno como parte del tratamiento de nuestro pacientes, o si realmente es significativo este resultado; sin embargo aún podemos considerarlo como un factor de riesgo importante con el que contamos dentro de nuestra institución.

La literatura internacional menciona también algunos otros factores de riesgo no confirmados asociados al desarrollo de la retinopatía del prematuro, como la presencia de PCA, uso de esteroides posnatales, sepsis neonatal, recepción de transfusiones, apnea y uso de surfactante, administración de eritropoyetina, deficiencia de vitamina E, hiperglucemia y desarrollo de displasia broncopulmonar. Sin embargo algunos de ellos no se han podido correlacionar completamente con

el desarrollo o el peor pronóstico de ROP; dentro de estos factores hay algunos que han logrado asociarse con mayor fuerza como la sepsis, debido a que esta incrementa al doble los casos de morbilidad por ROP en prematuros de muy bajo peso al nacer.

En nuestra muestra se encontró que 12 de los casos (83%) presentaron sepsis durante su estancia en hospitalización; el 66.6% de los pacientes recibió algún tipo de transfusión, el 50% de los pacientes desarrolló displasia broncopulmonar durante su estancia y solo un paciente recibió eritropoyetina. Por el momento no podemos realizar alguna conjetura sobre la importancia o relevancia que estos diagnósticos tienen sobre el desarrollo o pronóstico de la ROP en nuestro pacientes debido a que contamos con un número limitado de caso, probablemente en un futuro, con una muestra más extensa, podríamos realizar una correlación.

De todos nuestro pacientes diagnosticados con retinopatía del prematuro, 4 pacientes recibieron tratamiento expectante teniendo resolución espontánea de la enfermedad sin necesidad de intervenciones, el 77.7% de la nuestra muestra requirió un tratamiento médico, siendo la fotocoagulación con láser la terapia que se realizó con mayor frecuencia (66% de los casos), el 22 % recibió inhibidores de VEGF; tratamientos como la colocación de anillo escleral, la realización de vitrectomía y administración de crioterapia no fueron utilizados en nuestros pacientes debido a que no contaban con criterios necesarios para la realización de este tipo de tratamientos. En dos de nuestros casos (11%) se utilizó terapia combinada a base de fotocoagulación con láser e inhibidores de VEGF, obteniendo buenos resultados en cuanto al pronóstico de la enfermedad.

Conclusiones

En la muestra estudiada se encontró retinopatia del prematuro en 18 casos, sin predominio de género, con un promedio de edad gestacional de 29 ± 1.9 semanas de gestación y de peso al nacer de 1282 ± 198 gramos. Respecto a la edad de diagnóstico, esta se realizó en promedio a los 60 ± 29 días de vida, se encontró que estuvieron sometidos a aporte de oxígeno por 45 días. En cuanto al diagnóstico de ROP se encontró con mayor frecuencia del estadio 3 de la enfermedad presentándose en el 55.6% de los casos. En nuestro medio la fotocoagulación con láser es el principal tratamiento utilizado, realizándose en el 66% de la muestra estudiada, a pesar de contar con casos graves de retinopatía del prematuro la utilización de inhibidores de VEGF sólo se utilizó en 22% de los casos. La utilización de terapias como vitrectomía y anillo escleral no fueron necesarias.

Bibliografía

1. T, Terry. *Extreme Prematurity and Fibroblasctic Overgrowth of Perrsistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens.* American Journal of Ophthalmology, 1942, American Journal of Ophthalmology, Vol. 25, No. 2, 1942, pp. 203 - 204.

2. Vazquez Y, Bravo AC, Hernández C, Ruíz N, Soriano CA.*Factores asociados con un mayor riesgo de retinopatia del prematuro en recién nacidos prematuros atendidos en un hospital de primer nivel.* Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., Vol. 69, No. 4, 2012, pp. 277-282.

3. **Garcia H, Gonzalez H, Soriano CA, Soto MA, Vázquez Y, et al.** *Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales.* México : Gaceta Médica ded México, 2018, Vol. 154, pp. 561-568.

4. Manzatti J, Galina L, Kadzielski C, Díaz L, Falbo J. *Retinopatia del prematuro: pasado, presente y futuro.* Medicina infantil, Vol. XXII, No. 2, 2015, pp. 135 - 139.

5. Lomuto C, Galina L, Brussa M, Quiroga A, Aldana E. *Epidemiología de la retinopatia del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008.* Arch Argent Pediatr, Arch Argent Pediatr, Vol. 108, No. 1, 2010, pp. 24 - 30.6.

7. Reyez C, Campuzano M, Pardo RV. *Prevalencia de retinopatía en el prematuro.* Arch Inv Mat Inf, Vol. III, 3, 2011, pp. 132-137.

8. Organization, World Health. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.* New York : World Health Organization, Informe de accion global sbre Nacimienos Prematuros . 31-2582-12 5/12.

9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et.al. *National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.* The Lancet, Vol. 379, 2012, pp. 2162-2172.

10. Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. *Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors.* 2, 2012, Midle East Afr J Ophtalmol., Vol. 19, pp. 89-94

11. Iu L, Lai C, Fan M, Wong I, Lai J. *Screening for retinopathy of prematurity and treatment outcome in a tertiary hospital in Hong Kong.* Hong Kong Med J, Vol. 23, No. 4, 2017, pp. 1-7.

12. Curbelo L, Durán R, Mercedes D, Broche A, Alfonso A. *Retinopatía el prematuro.* Revista Cubana de Pediatría, Vol. 87, No. 1, 2015, pp. 69-81

13. Parag K, Vishma P, Smita S, Tarnesh R, Venkatapathy N, Nerendran K. *Retinopathy of prematurity: Past, present and future.* World Journal of Clincal Pediatrics, Vol. 5, No. 1, 2016, pp. 35-46.

14. Secretaria de Salud México. *Manejo de la retinopatia del prematuro. Lineamiento técnico.* México : Secretaria de Salud , 2007

15. Fierson WM, APP American Academy of Pediatrics. *Screaning examination of premature newborns for retinopathy of prematurity.* Pediatrics, Vol. 142, No. 6, 2018, pp. 1-9.

16. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT. *Retinopathy of Prematurity: The Life of a Lifetime Disease.* : American Journal of Ophthalmology, 2006, American Journal of Ophtalmology, Vol. 141, No. 14, pp. 167-174. doi:10.1016/j.ajo.2005.07.034.

17. Sternberg P, Durrani AK. *Evolving Concepts in the Management of Retinopathy of Prematurity.* xxiii–xxxii, s.l. : American Journal of Ophthalmology, 2017, American Journal of Ophtalmology, Vol. 186. doi.org/10.1016/j.ajo.2017.10.027.

18. Mintz-Hinter HA, Geloneck MM, Chuang AZ. *Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity following intravitreal becacizumab monotheraapy.* Ophtalmology, Vol. 4, No. 28, 2017,pp. 1845 - 1855.

19. Balancari A, Schade R, Peña R, Pavez N. *Tratamiento de la retinopatia del prematuro con bevacizumab intravitreo.* Rev Chil Pediatr, 2013, Revista Chilena de Pediatría, Vol. 84, No. 3,pp. 300-307. 3000-307.

20. Grupo ROP México**.** Definición y realidad nacional. *Retinopatia del prematuro*, 2017, pp. 13-20.

Anexos

Cronograma

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica									
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema									
Justificación Objetivos									
MATERIAL Y METODOS									
Plan de análisis									
Recolección de la información									
Procesamiento de la información									
Análisis de la información									
Redacción de la Tesis									
Presentación de tesis									