



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MÉDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES

DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"

**“FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE  
RETINOPATIA DEL PREMATURO”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

**DRA. LAURA SÁNCHEZ DELGADO**

ASESOR DE TESIS

DRA. NELLY JARA HERNANDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

ABRIL 2020

No. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 097/2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## AUTORIZACIONES

---

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña  
Coordinador de Enseñanza e Investigación

---

M. en C. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de Investigación

---

Dr. Antonio Torres Fonseca  
Jefe de Enseñanza

---

Dr. Ignacio Jorge Esquivel Ledesma  
Profesor Titular del Curso de  
Pediatria Médica

---

Dra. Victoria Cervantes Parra  
Profesor adjunto del Curso de  
Pediatria Médica

---

Dra. Nelly Jara Hernández  
Asesor de Tesis

## DEDICATORIA

Trabajar con recién nacidos prematuros, verlos en su lucha por sobrevivir y verlos irse a casa, representa una sensación gratificante que se convierte en el motor de mi vida, reafirmando mi amor y compromiso por la pediatría. A Todos esos grandes pequeños, gracias por permitirme aprender a través de ellos.

A mis padres María Beatriz Delgado Martínez y José Francisco Sánchez Bernal, quienes abandonaron su hogar para seguirme en este camino, quienes siempre han apoyado mis sueños, por confiar y creer en mí y en mis expectativas, por desear y anhelar lo mejor para mi vida. Gracias a mi hermano Mauricio Sánchez Delgado, quien ha sido mi mayor ejemplo, por alentarme a seguir adelante siempre.

A mis abuelitos Sofia, Luis y Armando, quienes desde el cielo me guían. Gracias a mi abuelita Juana, por todo su amor y cariño.

Gracias a mi asesora la Doctora Nelly Jara Hernández, por la orientación y apoyo que me brindo para realizar este proyecto de investigación, por acompañarme y brindarme su amistad a lo largo de este proceso.

Gracias al Doctor Daniel Héctor Montes Cortés, quien con toda paciencia ha guiado este proyecto de investigación.

Por último al Doctor Guillermo Luna Álvarez, quien se ha convertido en mi compañero de vida, por todo el amor y comprensión.

Laura Sánchez Delgado.

## ÍNDICE

1. Introducción	10
1.2 Definición	10
2. Antecedentes	11
2.2 Epidemiología	11
2.3 Retinopatía del prematuro en México	12
2.4 Fisiopatología	14
2.4.1 Desarrollo vascular normal de la retina	14
2.4.2 Factor de crecimiento vascular endotelial	16
2.4.3 Eritropoyetina (EPO)	16
2.4.4 Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)	17
2.4.5 Ácidos grasos poliinsaturado	17
2.5 Factores de riesgo	17
2.5.1 Factores claramente asociados a ROP	18
2.5.2 Factores de riesgo sin confirmar	18
2.6 Clasificación de la retinopatía	19
2.6.1 Material necesario para el examen de fondo de ojo	20
2.6.2 Localización de lesiones en la retina	20
2.7 Tamizaje	23
2.8 Tratamiento	24
3. Objetivos	27
3.1 Objetivo General	27
3.2 Objetivos Específicos	27
4. Material y métodos	28
4.1 Criterios de inclusión	28
4.2 Criterios de exclusión	29
4.3 Criterios de eliminación	29
4.4 Tipo de muestreo	29
5. Resultados	30

6. Discusión	38
7. Sugerencias	42
8. Bibliografía	43

# “FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE RETINOPATIA DEL PEMATURO”

## RESUMEN

**Título:** Factores relacionados con el desarrollo de retinopatía del prematuro

**Introducción:** La Retinopatía del Prematuro (ROP por sus siglas en inglés) se define como una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina, afectando al recién nacido prematuro de peso muy bajo ( $\leq 1,500$  g), generando riesgo de daño visual severo, dependiendo de la gravedad de cada caso. En el grupo de recién nacidos con prematurez extrema con peso  $\leq 1500$  g se observó el desarrollo de algún grado de retinopatía en aproximadamente del 66 al 68%. La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos de la retina, su etiología es multifactorial, el problema tiende a ser más frecuente y más grave en prematuros de 24 – 27 semanas de gestación y con peso extremadamente bajo (menor a 800 gramos).

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de retinopatía del prematuro (ROP).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia donde se enrolaron todos los expedientes de recién nacidos de  $\leq 32$  semanas de gestación y peso al nacimiento  $\leq 1 500$  g y que cumplen con los criterios de selección, tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales y que hayan tenido diagnóstico de retinopatía del prematuro por oftalmología, se analizaron los factores relacionados con el desarrollo de retinopatía. Los valores se reportaron en frecuencias, porcentaje, promedio y desviación estándar. Es una investigación sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud. Los investigadores se apegaron a los principios éticos derivados del informe Belmont.

**Resultados:** Se encontraron 25 casos de recién nacidos prematuros con algún grado de retinopatía, reportando una prevalencia de 12.9%, de los cuales 12 fueron femeninos y 13 masculinos. Los dos factores de riesgo principalmente involucrados son la edad gestacional y peso menor a 1500 g, otro factor de riesgo encontrado es la administración prologada de terapia con oxígeno que superó los 70 días para los estadios más severos. De acuerdo a la

estadificación para retinopatía del prematuro, el estadio más frecuente fue el III, representando un 40 % de los pacientes estudiados.

**Conclusiones:** Los principales factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro son el peso y la edad gestacional, así como la prolongada administración de oxígeno.

**Palabras Clave:** Retinopatía, prematuro, factores de riesgo, UCIN, Terapia con oxígeno.

## ABSTRACT

**Title:** Factors related to the development of retinopathy of prematurity.

**Introduction:** Premature Retinopathy (ROP) is defined as a proliferative alteration of the blood vessels of the retina, affecting the premature newborn of very low weight ( $\leq 1,500$  g), generating risk of severe visual damage, depending on the severity of each case. In the group of newborns with extreme prematurity weighing  $\leq 1500$  g, the development of some degree of retinopathy was observed in approximately 66 to 68%. Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative disease of the retinal vessels, its etiology is multifactorial, the problem tends to be more frequent and more severe in premature infants of 24-27 weeks of gestation and with extremely low weight (less than 800 g)

**Objective:** To determine the risk factors related to the development of retinopathy of prematurity (ROP).

**Material and methods:** is retrospective, descriptive and observational study was carried out, a non-probabilistic sampling was used for convenience where all the records of newborns of  $\leq 32$  weeks gestation and birth weight  $\leq 1500$  g were enrolled and that meet the criteria of selection, treated in the neonatal intensive care unit who had a diagnosis of retinopathy of prematurity by ophthalmology, factors related to the development of retinopathy were analyzed. The values were reported in frequencies, percentage, average and standard deviation. It is a risk-free investigation in accordance with the General Health Law in terms of research for health in human beings, the researchers will adhere to the ethical principles derived from the Belmont report.

**Results:** Were found 25 cases of premature newborns with some degree of retinopathy, reporting an prevalence of 12.9%, of which 12 were female and 13 were male. The two main risk factors involved are gestational age and weight below 1500 g, however other factors found are prolonged administration of oxygen therapy exceeding 37 days on average. According to the staging for retinopathy of prematurity, the most frequent stage was III, representing 40% of the patients studied.

**Conclusions:** The main risk factors for the development of retinopathy of prematurity are weight and gestational age, as well as prolonged administration of oxygen. **Key Words:** Retinopathy, premature, risk factors, UCIN, oxygen therapy.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.2 Definición

La Retinopatía del Prematuro (ROP por sus siglas en inglés) se define como una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina, afectando al recién nacido prematuro de peso muy bajo ( $\leq 1,500$  g), generando riesgo de daño visual severo, dependiendo de la gravedad de cada caso.

La ROP consiste en la interrupción de la vasculogénesis, cuyos cambios básicos son la isquemia local, angiogénesis e inducción de neo-vascularización, la cual se presenta entre la retina vascular y avascular, con riesgo potencial de provocar ceguera.

Los factores de riesgo conocidos y observados más frecuentemente en el desarrollo de ROP son:

- Administración de oxígeno suplementario
- Transfusión de concentrado eritrocitario
- Estado de choque
- Evento (s) de paro cardiorrespiratorio
- Sepsis
- Persistencia del Conducto Arterioso
- Hemorragia intraventricular
- Enterocolitis necrosante
- Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica como: Barotrauma y atelectasias pulmonares

Algunos otros factores de riesgo asociados al desarrollo de ROP son: cirugía mayor bajo anestesia general, presión arterial del bióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) en criterio de hipercarbia, infecciones por gérmenes oportunistas como Candida, hiperbilirrubinemia, y otros asociados a

la madre como: la asistencia médica para la concepción y pérdidas sanguíneas transvaginales o desprendimiento de placenta durante la gestación.

Entre los factores farmacológicos asociados se encuentran incluidos el uso de: esteroides, surfactante alveolar, indometacina, xantinas y dopamina. (1)

## **2. ANTECEDENTES**

La ROP se reportó por primera vez en 1942 por el Dr. Theodore Lasater Terry (1899-1946) et al, quien publicó una descripción de los hallazgos histológicos de lo que ahora se considera la enfermedad terminal cicatricial llamada en ese entonces 'Fibroplasia Retrolenticular'. (2)

Lesiones compatibles con ROP fueron descritas por Owens y Owens en bebés quienes al nacimiento tenían fondo de ojo normal, estas lesiones posteriormente se asociaron como la principal causa de ceguera en niños prematuros en los Estados Unidos y una epidemia similar de ROP se observó en algunos países de Europa durante las décadas de los años cuarenta y cincuenta. (3)

A su vez, Campbell sugirió que la aparición de estas lesiones podría estar asociada a la introducción de oxígeno terapéutico en las unidades de niños prematuros como parte de su tratamiento; después, estudios clínicos y experimentales apoyaron el concepto de un efecto tóxico del oxígeno en la vasculatura de la retina inmadura.

### **2.2 Epidemiología**

Se ha descrito aproximadamente en un 66 a 68% de los recién nacidos prematuros extremos con peso  $\leq 1500$  g, por lo que se ha establecido que existe una relación entre la prematurez y el peso bajo al nacimiento con el riesgo para desarrollar retinopatía en este grupo poblacional.

En los países con alto nivel de desarrollo económico y tecnológico, debido al reconocimiento oportuno de los factores de riesgo, así como el conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad, han cambiado sus políticas y procesos de atención con la finalidad de disminuir la exposición de estos bebés a los agentes atribuibles para ROP empleando única y exclusivamente el aporte de oxígeno suplementario en neonatos que así lo requieran, de ser posible a bajas concentraciones y por tiempos limitados; monitorización de la saturación de oxígeno mediante oxipulsimetría y cuando es necesario con determinaciones arteriales de la saturación de oxígeno en sangre arterial.

Se estima que en América Latina se encuentran dos tercios de los 50,000 niños reportados con ceguera por ROP en todo el mundo, esto asociado al aumento a tasas de prematuridad al nacimiento y de partos prematuros, al déficit de recursos financieros para cubrir los gastos del cuidado de los recién nacidos prematuros, aunado a una inadecuada implementación de programas de detección y tratamiento oportunos en las unidades de cuidados intensivos.

### **2.3 Retinopatía del prematuro en México**

En México a partir de la década de los años 80's se da inicio a los primeros programas de detección y tratamiento para la ROP, siendo pioneras las ciudades de Monterrey, Guadalajara y Ciudad de México.

El hospital Dr. Manuel Gea González realizó un estudio, prospectivo, observacional, transversal, donde se incluyeron a prematuros que nacieron entre Abril de 1999 y Agosto del 2001. Con un peso al nacer de 1500 a 2000 g y edad gestacional promedio de 31.4 semanas, que recibieron aporte de oxígeno suplementario, revisados entre la cuarta y la sexta semana de vida extrauterina, encontrando lesiones compatibles con retinopatía del prematuro. Reportando una incidencia de 23%, de ellos 33 pacientes fueron masculinos (45.20%), y 40 femeninos (54.80%).

(4) (5)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), inicia con el programa Visión 20, al cual nuestro país se adhiere en el año 2005 con lo cual se establecen las normativas encaminadas a difundir el conocimiento sobre detección y tratamiento oportuno la ROP.

A través del Grupo ROP México, se diseñó una encuesta para conocer los antecedentes que hubiesen podido generar deficiencia visual. Este instrumento se aplicó en el año 2004 entre un grupo de personas diagnosticadas como débiles visuales y ciegos quienes asistían a escuelas especiales para personas con esta condición clínica, en los estados Michoacán, Morelos, Ciudad de México, el objetivo era identificar la causa primaria de esta discapacidad. En Michoacán se encontró que dos escuelas de este tipo, la ROP alcanzaba el 40 % y 60 % en sus grupos de alumnos.

En el Estado de Morelos en un centro educativo, se encontró que la ROP y las distrofias tapetoretinianas eran las causas más frecuentes de ceguera ocupando cada uno de estos grupos de patologías el 14 % de la población escolar con ceguera. En la Ciudad de México en el centro de rehabilitación de ciegos y débiles visuales del Instituto de Oftalmología Conde de Valencia, se encontró que el 30 % de los casos de ceguera en menores de 18 años de edad eran por prematurez. (1)

En el año 2011 se realizó una encuesta en nuestro país por parte del grupo ROP México obteniéndose información de 14 estados de la República Mexicana con un total de 79 unidades públicas para atención de los recién nacidos. En el 53% de dichas unidades se realizan programas de detección de ROP y en el 44% se otorga tratamiento protocolizado del ROP. El tipo de tratamiento empleado para ROP fue láser en el 20%, el tratamiento combinado de láser con algún antiangiogénico en 60% y el uso de antiangiogénico como tratamiento único en 20% de las unidades.

En este mismo año 2011 y debido a la relevancia de la ROP, la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva incorporó el tema de diagnóstico y tratamiento de ROP dentro de las modificaciones que se llevaron a cabo en la Norma Oficial Mexicana 034. (1)

## **2.4 Fisiopatología**

### **2.4.1 Desarrollo vascular normal de la retina.**

Hasta el cuarto mes de gestación la retina permanece avascular, las células mesenquimales primitivas cercanas a la retina hialoidea invaden la capa de fibras nerviosas; es en la semana 14 cuando los primeros vasos retinianos aparecen como cordones endoteliales a partir de la cabeza del nervio óptico para formar un sistema arterial central primitivo.

Entre las semanas 16 a 18, los vasos forman un lumen que se extiende a partir del disco óptico y migra hasta llegar a la ora serrata nasal a las 36 semanas de gestación y a la ora serrata temporal entre la semana 39 y 42, esto es hasta dos semanas posteriores al nacimiento. La vasculatura de la retina alcanza el patrón de adulto hasta el quinto mes de vida.

El desarrollo vascular consiste en la formación de vasos ya sea por vasculogénesis o angiogénesis, remodelación vascular o maduración de los vasos. El desarrollo vascular retiniano mediado por angiogénesis es el responsable de la porción periférica de la retina capilar interna, así como de todos los elementos de la vasculatura externa y de los vasos perifoveales. La angiogénesis está mediada por la hipoxia tisular relativa durante la vida fetal.

La vasculogénesis o primera fase se caracteriza por la formación “de novo” de los vasos sanguíneos a partir de células precursoras endoteliales dentro de la retina central, mientras que la segunda fase o angiogénesis se caracteriza por el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que brotan de los vasos sanguíneos existentes. (6)

Existe evidencia que sugiere que la formación de vasos es secundaria a la respuesta de la hipoxia fisiológica mediada por el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (FCVE) expresado por la neuroglia: está fuertemente asociada con la formación vascular durante el desarrollo

retiniano y es inhibido por hiperoxia. En la actualidad, diversos estudios refieren que el proceso de vascularización es mediado por el FCVE.

La angiogénesis es la única vía de formación de vasos en las regiones del haz papilomacular y perifoveolar, son áreas de células ganglionares con alta demanda metabólica. Así mismo es responsable de la propagación de la vasculatura periférica después de la semana 21 de gestación y sigue al gradiente del centro a la periferia de madurez de las células ganglionares. El factor de crecimiento vascular endotelial se expresa en estos dos momentos de la angiogénesis. La ROP se define como una enfermedad de dos etapas:

La primera comienza con la interrupción del desarrollo de la retina normal en el neonato prematuro y está asociada con la pérdida de factores normalmente provistos por la madre en el útero. La fase I es también precipitada por la aparición de factores en el ambiente extrauterino, principalmente el oxígeno que está por arriba de los niveles intrauterinos, el rango normal de la saturación arterial de oxígeno en el feto se encuentra entre el 30-70%, acompañada por una disminución repentina de factor de crecimiento similar a la insulina IGF 1 y CEGF. Smith observó la importancia de IGF 1 durante el desarrollo de las dos fases, por lo que en 2004 sugirió que la administración de IGF1 dentro de la primera etapa de la retinopatía podría inhibir la progresión de la segunda.

Conforme la retina madura después del nacimiento, aumentan sus requerimientos metabólicos y la retina avascular se convierte en hipóxica llevando así a la fase II de la enfermedad. La segunda fase de la retinopatía del prematuro comienza entre la semana 32 a 34 de gestación.  
(6)

La hipoxia de la fase II lleva a un rápido aumento de los factores de crecimiento inducidos por hipoxia que estuvieron suprimidos en la fase I y esto lleva a la neovascularización. Los factores maternos ausentes pueden aumentar ligeramente si el hígado fetal y otros órganos que los producen han madurado suficientemente, pero siempre son menores a los niveles in útero.

La obliteración vascular que se produce secundaria a la estimulación hipóxica regulada por la VEGF y el uso de eritropoyetina estimulan la neovascularización.

La neovascularización y fibrosis cicatricial son responsables del desprendimiento de la retina, por consiguiente, de la ceguera.

### **2.4.2 Factor de crecimiento vascular endotelial**

Es una proteína que aumenta en los fluidos oculares de pacientes con neovascularización retiniana incluida la retinopatía del prematuro. El Ácido ribonucleico mensajero de FCVE ha sido detectado en la retina avascular de niños con ROP estadio 3. (6)

El oxígeno suplementario en niños prematuros interfiere con el desarrollo vascular normal mediado por FCVE. En la fase I de ROP, la hiperoxia suprime la expresión del FCVE lo que lleva a la detención del crecimiento vascular y a la regresión al menos parcial de los vasos ya formados.

La vaso-obliteración inducida por hiperoxia es causada por apoptosis de las células endoteliales vasculares. En la fase II, ante la demanda acelerada de oxígeno por la retina avascular periférica hipóxica, la expresión del FCVE aumenta en los astrocitos y las células de Müller y esto conlleva a la neo-vascularización patológica.

### **2.4.3 Eritropoyetina (EPO)**

La EPO estimula la eritropoyesis en la médula ósea favoreciendo la proliferación y la diferenciación de los precursores eritroides, la inhibición de la apoptosis en las células vasculares y las neuronas, y la regulación de la angiogénesis. (7)

La expresión de la EPO depende de la saturación de oxígeno, muy similar al FCVE, y ambos están regulados por el factor inducible por la hipoxia. La EPO es necesaria para el desarrollo de la retina. La adición de EPO puede aumentar el nivel umbral de factores angiogénicos que conduzca a una vascularización anormal y aparición de ROP. La administración de la EPO es crítica, ya que parece tener un papel protector durante la fase 1 de la ROP, mientras que puede exacerbar la neo-vascularización si se administra durante la fase proliferativa de la enfermedad.

(1)

#### **2.4.4 Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)**

El IGF 1 es esencial para el desarrollo vascular normal de la retina, la falta de IGF 1 se asocia con la falta de crecimiento vascular que sienta las bases para la posterior neovascularización impulsada por hipoxia. Los niveles bajos de IGF 1 contribuyen al desarrollo de la fase I de ROP porque altera la supervivencia de las células vasculares endoteliales. Los niveles séricos promedio de IGF-1 en niños prematuros están inversamente relacionados con la severidad de la ROP. Bajos niveles postnatales de IGF 1 en suero de niños prematuros son un factor de riesgo determinante para ROP al igual que la edad gestacional y el bajo peso al nacimiento. (7)

#### **2.4.5 Ácidos grasos poliinsaturados**

Los ácidos grasos omega 3 y omega 6 influyen significativamente el crecimiento y patología vascular. El omega 3, a través de metabolitos bioactivos reduce la neovascularización patológica mediante una mayor regeneración de los vasos después de la pérdida y lesión vascular, mejorando la recuperación de la fase I de ROP, así como inhibiendo directamente la proliferación neo-vascular en la fase II. (1)

### **2.5 Factores de riesgo**

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos de la retina, su etiología es multifactorial y se desarrolla hasta en el 84 % de los prematuros menores de 28 semanas de gestación y con peso menor a 1000 g al nacer.

El problema tiende a ser más frecuente y más grave en prematuros de 24 – 27 semanas de gestación y con peso extremadamente bajo (menor a 800 g).

### **2.5.1 Factores claramente asociados a ROP.**

Prematuridad (edades de gestación de 24 – 27 semanas de gestación), el peso extremadamente bajo al nacimiento (menos de 800 g), uso de oxígeno, sexo masculino y la raza caucásica. (1)

### **2.5.2 Factores de riesgo sin confirmar.**

1. Persistencia del conducto arterioso: se ha relacionado tanto con el desarrollo como con la evolución de la ROP, fundamentalmente asociado a los cambios hemodinámicos que se produce en la PCA y su defecto en una vasculopatía isquémica retiniana.
2. Uso de esteroides posnatales: el uso de dexametasona se ha asociado con una mayor frecuencia de ROP grave.
3. Sepsis: Datos recientes han demostrado que la sepsis aumenta la mortalidad y las morbilidades graves incluyendo ROP en prematuros de muy bajo peso.
4. Sepsis por Candida: Varios estudios clínicos reportan sepsis asociada a Candida con mayor proporción de ROP grave.
5. Transfusiones de glóbulos rojos y uso de hierro: el efecto de las transfusiones de glóbulos rojos y la ingesta de hierro tienen un papel potencial en asociación con ROP.
6. Hipercapnia: La hipercapnia aumenta las isoformas de sintasa de óxido nítrico (SON) en la vasculatura retiniana, lo que resulta en citotoxicidad de dicha vasculatura.
7. Apnea y uso de surfactante: Estos dos factores han sido reportados como como factores independientes asociados a ROP.
8. Uso de eritropoyetina (EPO): se ha asociado con un aumento en la incidencia de ROP.
9. Deficiencia de vitamina E: el sistema antioxidante de los prematuros es funcionalmente inmaduro debido a enzimas antioxidantes y bloqueantes de radicales libres deficientes, como resultado a esto, el prematuro es susceptible de desarrollar enfermedades mediadas por radicales libres, dentro de las cuales se incluye la ROP.

10. Deficiencia de ácidos grasos omega 3: en los prematuros que tiene mayor riesgo de presentar deficiencias de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, se ha demostrado que la fortificación con grandes cantidades (1%) de docosahexaenoico puede ser benéfica en el pronóstico visual.
11. Hiperglucemia: la hiperglucemia definida como glucosa plasmática mayor a 150 mg/dl ocurre en 45% de los prematuros menores a 1000 g y en 80% de los menores de 750 g. Los estudios retrospectivos muestran que la hiperglucemia incrementa el riesgo de ROP en prematuros de peso extremadamente bajo.
12. Exposición a la luz: un estudio en perros evidencio que disminuir la exposición a la luz causó una disminución en la vaso – obliteración inducida por oxígeno, por lo que es prudente continuar con esta práctica en los prematuros menores de 1000 g hasta las 31 semanas de edad posmenstrual como medida coadyuvante para la atenuación de la fase I de ROP.
13. Factores genéticos: se implica mutaciones y polimorfismo en el gen pseudoglioma de la enfermedad de Norrie, en el gen de la sintasa de óxido nítrico endotelial y el gen de la sintasa de óxido nítrico endotelial y en el gen del factor de crecimiento endotelial vascular.
14. Factores maternos: se ha encontrado que la edad materna, esta significativamente asociada a la presencia de ROP, lo que sugiere un potencial factor de riesgo materno raza – dependiente para ROP.

## **2.6 Clasificación de la Retinopatía.**

En el año 2003 se llevó a cabo la clasificación internacional de la ROP y fue publicada en 2005 basada en lo siguiente:

- Localización de la retina involucrada por zonas.
- La extensión de la enfermedad que es registrada como horas de un reloj o un sector de 30 grados.
- El estadio o severidad de la retinopatía en la unión de la retina vascular y avascular.
- La presencia o ausencia de dilatación y tortuosidad.

Para realizar el diagnóstico se deberá examinar a todos los recién nacidos prematuros a las 31 semanas de edad gestacional corregida o a las 4 semanas de edad cronológica cualquiera de ellas que ocurra primero.

La revisión de retina se deberá realizar por un oftalmólogo capacitado, deberá explorarse en el área donde se encuentre el paciente al momento que le corresponda la primera revisión; previa dilatación pupilar amplia y con blefarostato e indentador escleral neonatal por medio de un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica. Se debe visualizar toda la retina. Dilatación pupilar con tropicamida 2.5% en gotas oftálmicas, aplicar 2 o 3 gotas 1 hora antes del examen de fondo de ojo.

### **2.6.1 Material necesario para el examen clínico de fondo de ojo:**

- Personal médico especializado (oftalmólogo y neonatólogo o pediatra) con experiencia.
- Blefarostato pediátrico.
- Depresor escleral.
- Oftalmoscopio binocular indirecto.
- Lupa esférica
- Monitor de oximetría de pulso, frecuencia cardíaca y tensión arterial para vigilancia continua de signos vitales.

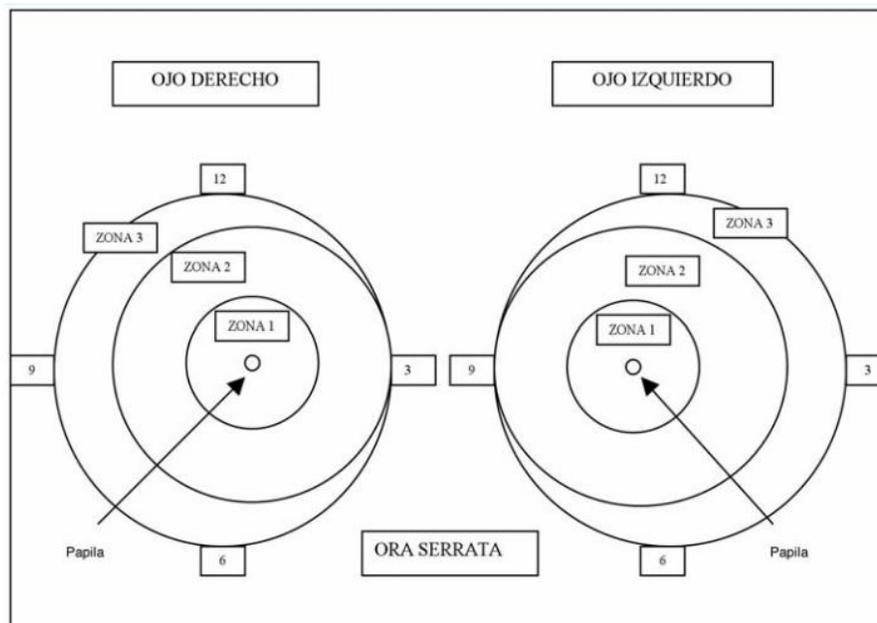
### **2.6.2 Localización de lesiones en la retina**

- I. Lesiones por inmadurez retiniana muy cercanas al nervio óptico y mácula, enfermedad con riesgo muy elevado de ocasionar ceguera, requiere de láser o crioterapia en el área avascular antes de las 72 horas de establecido el diagnóstico.
- II. Lesiones por inmadurez retiniana cercanas al nervio óptico y mácula, enfermedad con alto a mediano riesgo de ocasionar ceguera. Requieren de vigilancia cada 3 a 7 días hasta resolución, en caso de progresión se debe brindar tratamiento antes de las 72 horas.
- III. Lesiones por inmadurez retiniana lejanas del nervio óptico y mácula, enfermedad con bajo o nulo riesgo de ocasionar ceguera, requieren de vigilancia semanal a quincenal hasta su resolución.

Zona I: Se trata de un área circular cuyo radio es el doble de la distancia que existe entre el nervio óptico y la papila-fóvea. Cuando se coloca una lupa de 28 dioptrías en el borde nasal de la papila, el campo que se observa corresponde a esta zona. Se trata de una zona de evolución rápida por lo que cualquier alteración vascular en esta zona puede ser muy grave.

Zona II o Retina Periférica: el radio que la determina va desde donde termina la zona I hasta la ora serrata (límite periférico de la retina en el ojo) del lado nasal.

Zona III: Zona residual ubicada en la retina temporal que se encuentra entre el círculo exterior de la zona II y ora serrata. Tiene forma de media luna y es mucho muy raro que se convierta en enfermedad agresiva. Debe evaluarse cada dos semanas.



Clasificación de la Retinopatía del prematuro por extensión y localización en la retina.

Estadio I: Línea de demarcación. Estructura lineal plana con bordes bien definidos, sin sobreelevación que separa la retina posterior vascularizada de la retina anterior no vascularizada. Generalmente se resuelve sin dejar secuelas, aunque en algunas ocasiones puede evolucionar a Estadio II.

Estadio II: Cresta o muralla. La cresta se forma en el borde de la línea de demarcación al ensancharse y elevarse de la zona avascular, involucran sin dejar secuelas y en ocasiones evoluciona a estadio III.

Estadio III: Proliferación fibrovascular extra retiniana. Existe neo-vascularización desde el borde posterior de la cresta hacia el vítreo. También se observan vasos terminales en abanico, ovillos vasculares y hemorragias perilesionales. Se subdivide en leve, moderada y grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano en uso horario. Sin tratamiento, el 50% de los pacientes que presentan esta anomalía progresan a desprendimiento de retina.

Estadio IV: Desprendimiento parcial de retina periférica. Caracterizado por presentar desprendimiento de retina parcial al inicio de la cordillera. La retina es traccionada anteriormente hacia el vítreo por la zona fibrovascular. IV a: El desprendimiento no involucra la zona macular o fóvea. IV b: El desprendimiento involucra la mácula o fóvea. Estadio V: Desprendimiento total de retina.

Este estadio representa un desprendimiento de retina total en forma de túnel abierto o cerrado.

Enfermedad Umbral: hay un 50% de probabilidad de ceguera por progresión de la retinopatía del prematuro (ROP). Clínicamente se define por la presencia de 5 horas continuas u 8 horas acumuladas de etapa 3 +.

Enfermedad Plus: Se define como la presencia de tortuosidad arteriolar e ingurgitación venosa en el polo posterior, que puede acompañarse de ingurgitación vascular en iris, rigidez vascular y turbidez vítrea. La presencia de enfermedad Plus es indicativa de tratamiento urgente.

La Enfermedad Pre-plus se define como aquellas alteraciones vasculares en el polo posterior que son insuficientes para diagnosticar Enfermedad Plus. (1)

Enfermedad agresiva posterior

Patología poco frecuente, se presenta en pacientes de muy bajo peso al nacimiento y se describe como ROP-AP, caracterizada por presentar dilatación e ingurgitación importantes tanto de arterias como de venas en los cuatro cuadrantes del polo posterior, así como proliferación fibrovascular. (1)

¿En qué momento se debe realizar la valoración oftalmológica?

Debido a que existe una relación indirecta entre la edad gestacional y el tiempo de inicio de la enfermedad, se debe utilizar la edad post-menstrual o corregida para determinar la primera revisión oftalmológica. A los prematuros de edad gestacional menor a 27 semanas el primer examen oftalmológico debe realizarse a la semana 30-31 de edad post-menstrual o edad corregida.

De 27 a 32 semanas de gestación el primer examen oftalmológico debe realizarse en la semana 4 a 5 de edad posnatal.

A los prematuros mayores de 32 semanas, pero con peso al nacer menor de 1500 gr el primer examen oftalmológico debe realizarse en la semana 4-5 de edad posnatal.

En prematuros con peso al nacimiento de >1500 gr o edad gestacional >32 semanas la primera exploración deberá realizarse antes del alta hospitalaria. (7)

## **2.7 Tamizaje**

Los protocolos de tamizaje del Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007, donde se establece que se debe revisar a:

1. Todos los recién nacidos pretérmino de 34 o menos semanas de edad gestacional, y/o menos de 1750g de peso 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 g que hayan recibido oxígeno suplementario por largos periodos de tiempo.
3. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados.

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

- Semanal

1. ROP tipo II.
  2. ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III.
- Quincenal
    1. ROP en zona II con Estadio 2 sin enfermedad Plus.
    2. Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona III.
    3. Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III.
  - Una a dos semanas:
    1. Estadio 1 o 2 de ROP en zona I.
    2. Estadio 3 de ROP en zona II.
  - Dos semanas:
    1. Estadio 1 de ROP en zona II.
    2. ROP en regresión en zona II.
  - Dos a tres semanas:
    1. Vascularización inmadura en zona II (no ROP).
    2. Estadio 1 o 2 de ROP en zona III.
    3. ROP en regresión en zona III.

Todos aquellos prematuros con ROP estadio umbral (estadio 3, 5 horas continuas u 8 discontinuas y enfermedad plus) requieren la aplicación de tratamiento. (1)

## 2.8 Tratamiento

Crioterapia: De manera inicial se recomendó en los pacientes con estadio 3, en la zona II o I con compromiso de 5 o más meridianos continuos u ocho meridianos discontinuos, en presencia de enfermedad Plus (estadio Umbral de la enfermedad).

También se ha recomendado como tratamiento complementario al láser en los casos de enfermedad posterior que ameritan tratamiento de zonas muy extensas utilizando la crioterapia para la retina periférica y el láser para las áreas peri-ecuatoriales. (10)

Los pacientes sometidos a crioterapia pueden tener mayor prevalencia de defectos refractométricos principalmente miopía, además de la posibilidad de desarrollar glaucoma secundario, reducción del campo visual, estrabismo y alteraciones estructurales en la retina tanto en el polo posterior como en la retina periférica y ambliopía, por lo que deberán ser evaluados en forma integral periódicamente. (11)

Láser transpupilar. Evita la progresión de la enfermedad hacia el desarrollo de un desprendimiento de retina y minimiza la pérdida visual, su principal objetivo es ablacionar las áreas de retina avascular y lograr de esta manera disminuir la producción de factores angiogénicos que favorezcan el desarrollo de la enfermedad. Se realiza con un láser de diodo de 530 nm de longitud de onda.

La aplicación de láser transpupilar con oftalmoscopio indirecto es el tratamiento actualmente aprobado para la detención de la progresión de la retinopatía del prematuro en estadio umbral/preumbral. Láser transescleral.

Tratamiento para estadios en fases avanzadas: (12)

- Cerclaje para estadio 4.A
- Vitrectomía con conservación de cristalino para estadio 4.A
- Vitrectomía + lensectomía vía pars plana.4B
- Vitrectomía a cielo abierto para estadio 5.

#### Uso de anti-factor de crecimiento vascular endotelial

El uso de anti-VEGF está justificado en la ROP porque:

Los anti-VEGF han demostrado su eficacia en patología oftalmológica con neovascularizaciones.

Está indicado el tratamiento con anti-VEGF en: (13)

- ROP tratada en 360° con láser con riesgo de progresión y amenaza de pérdida visual, si no hay membranas fibrosas marcadas.
- ROP en la que no pueda realizarse tratamiento con láser (por mala midriasis, opacidad a medios como primer tratamiento)
- ROP que precisa vitrectomía, asociada a la misma.

El ranibizumab es un aptámero de un anticuerpo monoclonal que actúa directamente sobre todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial humano, fue aprobado por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad en su variedad húmeda, limita el crecimiento de vasos anómalos sin afectación de los vasos normales, su aplicación es local a través de una inyección intra vítea a 3 o 3.5 mm del limbo corneo escleral y no se han descrito complicaciones sistémicas o locales por su uso intraocular; la dosis aprobada es de 0.5mg en 0.5ml. (14) (15)

El aflibercept es uno de los antiangiogénicos más recientes que ha sido aprobado por la FDA para la degeneración macular y el edema macular por oclusión venosa. Es una proteína de fusión que inhibe todas las isoformas de VEGF-A tiene mayor afinidad y mayor vida media intraocular lo cual resulta de un mayor tiempo de acción clínica. (15)(16)

La aplicación se puede realizar en quirófano en la sala de cuidados neonatales previa asepsia y aplicación de antibiótico y timolol se realiza la inyección a 2-3 mm limbo esclerocorneal en el cuadrante temporal o nasal inferior, en dirección hacia el nervio óptico, una vez realizada la inyección se aplica antibiótico, se debe revisar a las 24 horas del tratamiento para detectar complicaciones.

Vitrectomía se hace únicamente en el estadio V. En la vitrectomía se requiere hacer varias pequeñas incisiones en el ojo para eliminar la gelatina vítea y reponerla con una solución salina, para mantener la forma y la presión en el ojo. Después que el víteo se ha removido, el tejido de cicatrización se puede cortar o remover, permitiendo que la retina se relaje y vuelva a ocupar su posición contra la pared del ojo. Sin embargo, de acuerdo a estudios recientes realizados en los Estados Unidos, cuando se realiza la vitrectomía en estadios más tempranos (Estadio IV-A, cuando la retina responsable de la visión central está todavía aplicada) el porcentaje de éxito sube al 90% y la visión final es mucho mejor.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General.**

Reportar los factores relacionados con el desarrollo de Retinopatía del Prematuro en los recién nacidos de  $\leq 32$  semanas de gestación y peso  $\leq 1500$  gramos, atendidos en Hospital Regional 1° de Octubre.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

1. Reportar la prevalencia de Retinopatía del prematuro en recién nacidos de  $\leq 32$  SDG y peso  $\leq$  de 1500 g en el Hospital Regional 1° de Octubre del 01 de Marzo del 2017 a 01 de Marzo del 2019.
2. Establecer la severidad de la Retinopatía del Prematuro de los pacientes atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional 1° de Octubre del 01 de Marzo del 2017 al 01 de Marzo del 2019.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Población de estudio: Todos los expedientes clínicos de pacientes neonatales, que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos y desarrollaron Retinopatía del prematuro en el periodo comprendido del 1 de Marzo del 2017 al 01 de Marzo del 2019

Universo de trabajo: Todos los expedientes clínicos de pacientes neonatales ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo comprendido del 01 de Marzo del 2017 al 1 de Marzo del 2019.

### 4.1 Criterios de Inclusión:

Todos los expedientes clínicos de pacientes neonatales con las siguientes características:

1. Prematuros con edad gestacional  $\leq 32$  semanas.
2. Sexo indistinto.
3. Peso  $\leq 1500$  g.
4. Con diagnóstico de Retinopatía del Prematuro (establecido por Médico Oftalmólogo).
5. Atención completa en la UCIN del Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo de tiempo ya señalado.

#### **4.2 Criterios de exclusión.**

Todos los expedientes clínicos de pacientes neonatales con las siguientes características:

1. Prematuro  $\leq$  a 32 semanas con peso  $\leq$  1500 gramos con diagnóstico de Retinopatía del prematuro que hayan sido trasladados de otra unidad.
2. Presencia de Neoplasia retiniana.

#### **4.3 Criterios de eliminación.**

Todos los expedientes clínicos de pacientes neonatales con las siguientes características:

1. Prematuro  $\leq$  a 32 semanas con peso  $\leq$  1500 gramos con diagnóstico de Retinopatía mal elaborados.

#### **4.4 Tipo de muestreo**

Es un estudio tipo cohorte en el cual se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia en donde se analizaron los expedientes clínicos de pacientes neonatales que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales que desarrollaron Retinopatía del prematuro y que contaban con los criterios de inclusión ya señalados.

## 5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (1 de Marzo del 2017 al 01 de Marzo del 2019), ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 193 pacientes, de los cuales 123 fueron prematuros con  $\leq 32$  semanas de gestación y peso  $\leq$  de 1500 gramos, de estos 22 pacientes se clasificaron como prematuros extremos ( $\leq 28$  semanas de gestación).

Se consultó la base de datos del archivo clínico y electrónico del Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo comprendido entre el 1° de Marzo del 2017 al 1 de Marzo del 2019, encontrándose 53 expedientes de recién nacidos con peso  $\leq$  de 1500 gramos, edad gestacional  $\leq 32$  semanas de gestación y diagnóstico presuntivo de Retinopatía del prematuro, de los cuales 7 fueron defunciones, 21 expedientes estuvieron mal elaborados y solamente 25 de ellos cumplieron con los criterios de selección ya señalados. Lo que da una prevalencia de Retinopatía del prematuro en nuestra unidad de 12.9% en el periodo de tiempo comprendido.

En la tabla 1 se describen las características clínicas de los recién nacidos diagnosticados con Retinopatía del prematuro, que cumplieron los criterios de edad gestacional y peso.

**Tabla 1.** Características clínicas de los recién nacidos que desarrollaron ROP.

Características	Frecuencia absoluta	Porcentaje	Promedio	±DE	IC 95%
<b>Edad gestacional</b>	25	100	30	1.9	28.8 – 30.4
<b>Sexo (F/M)</b>	12/13	48/52	----	----	----
<b>Peso</b>	25	100	1060	136.3	1004 -1116
<b>Talla</b>	25	100	36.4	2.5	35.3 -37.4
<b>Comorbilidad</b>					
• <b>Cardiopatía congénita</b>	10	40	----	----	----
• <b>Sepsis</b>	25	100	----	----	----
• <b>Patología respiratoria</b>	25	100	----	----	----

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° Octubre

Los pacientes estudiados tuvieron una edad gestacional promedio de 30 semanas (IC 95%: 28.8 a 30.4 semanas). La distribución por género (femenino/masculino) fue similar. El peso promedio fue de 1,060 gramos (IC95%: 1004-1116) y talla de 36.4 cm (35.3-37.4 cm). El 100% de la muestra presentó patologías asociada de origen respiratorio e infeccioso y solo un 40% de origen cardiaco.

En la Tabla 2, se analizan los factores de riesgo materno en los pacientes, encontrando los siguientes datos de relevancia.

**Tabla 2.** Factores de riesgo materno de los recién nacidos con ROP.

Características	Frecuencia absoluta	Porcentaje	Promedio	±DE	IC-95 %
<b>Edad</b>	25	100	37	6	34– 39
<b>Número de gesta</b>	25	100	2	1.2	1 – 3
<b>Comorbilidad</b>					
• <b>Diabetes</b>	3	12	----	----	----
• <b>Hipotiroidismo</b>	4	16	----	----	----
• <b>Hipertensión</b>	18	72	----	----	----
• <b>Otras</b>	3	12	----	----	----
<b>Infección materna</b>					
• <b>IVU</b>	14	56	----	----	----
• <b>Cervicovaginitis</b>	4	16	----	----	----
• <b>Corioamnionitis</b>	0	0	----	----	----

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° Octubre

La edad materna promedio fue de 37 años con un rango de 31 a 42 años. La patología materna asociadas más frecuente fue la Hipertensión arterial en más del 70 %, seguida de Hipotiroidismo en 16% y en menor grado Diabetes con 12%. La infección materna se presentó en 18% de pacientes (56%) de las cuales la Infección de vías urinarias se reportó en más de la mitad de los casos (56%), seguida de Cervicovaginitis en el 20%.

Se analizaron las variables terapéuticas que se emplearon en el tratamiento de los recién nacidos que reunieron los criterios de selección como; el tiempo de empleo de oxígeno en sus diferentes fases, uso de fototerapia, tipo de nutrición empleada, necesidad de antibiótico, uso de metilxantinas y transfusiones, los cuáles se describen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Tratamiento empleado en los recién nacidos que desarrollaron ROP.

Características	Frecuencia absoluta	Porcentaje	Promedio	±DE	IC-95 %
<b>Terapia con oxígeno suplementario (SI/NO)</b>	25	100	----	----	----
<b>Fase I</b>	25	100	----	----	----
• Número de días	25	100	38	26	25-47
• FiO2	25	100	32	4	30-33
<b>Fase II (SI/NO)</b>	14/11	56/44	----	----	----
• Número de días	14	56	2	1	2-3
• FiO2	14	56	42	7	38-60
<b>Fase III (SI/NO)</b>	21/4	84/16	----	----	----
• Número de días	21	84	26	27	13-38
• FiO2	21	84	49	17	42-57
• PIP	21	84	13	2	13-14
• PEEP	21	84	5	0.1	4-5
<b>Tipo de nutrición empleada</b>					
• Nutrición parenteral	23	92	----	----	----
• Formula	25	100	----	----	----
• Leche Humana	12	48	----	----	----
<b>Fototerapia (Presente/ Ausente)</b>	24/1	96/4	----	----	----
• Número de días	24	96	4	0.8	3-4
<b>Uso de antibióticos (SI/ NO)</b>	25/0	100	----	----	----
<b>Uso de metilxantinas</b>					
• Cafeína	1	4	----	----	----
• Teofilina	10	40	----	----	----
• Aminofilina	24	96	----	----	----
<b>Transfusión sanguínea (SI/NO)</b>	20/5	80/20	----	----	----

**Fuente:** Archivo clínico del Hospital Regional 1° Octubre

Todos los pacientes estudiados recibieron terapia con oxígeno suplementario en Fase I por un periodo de tiempo superior a 60 días y FiO<sub>2</sub> mayor al 30%. Más de la mitad de los pacientes ameritaron apoyo ventilatorio en Fase II (84%) con un promedio de 48 hasta 72 horas, con FiO<sub>2</sub> por debajo del 50%. Y el 84% de los pacientes ameritaron apoyo con ventilación mecánica, con un promedio de 21 días de uso, Presión Inspiratoria Pico promedio empleada de 13 mmHg, y PEEP no mayor a 5 cmHO<sub>2</sub>.

La totalidad de los prematuros analizados fueron alimentados con formula, solo la mitad recibió simultáneamente Leche Humana y al 90 % de los pacientes se les administro nutrición parenteral. Más del 95% de los pacientes recibieron fototerapia, por al menos 72 horas. Todos los pacientes recibieron tratamiento con antibiótico y metilxantina, empleando en la mayoría de los casos aminofilina (96%), seguida de teofilina en 40%. El 80% de los pacientes necesitaron transfusión de algún componente sanguíneo al menos una ocasión durante su estancia, para estas variables no hubo diferencias significativas como se muestra en la Tabla 3.

De acuerdo con la estadificación de la Retinopatía del prematuro, se registró la siguiente información.

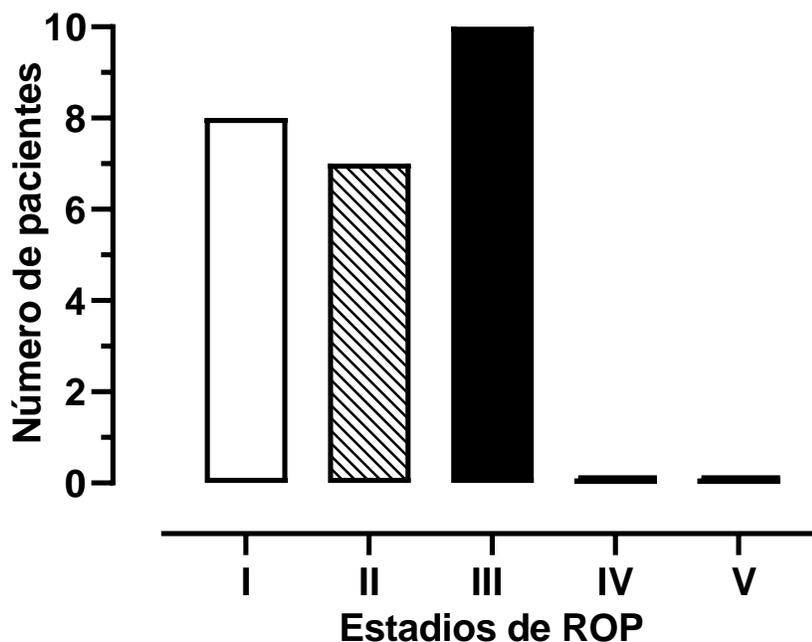
**Tabla 4.** Estadificación de la Retinopatía y edad al diagnóstico.

Características	Frecuencia absoluta	Porcentaje	Promedio	±DE	IC-95 %
<b>Edad de diagnóstico de ROP</b>	25	100	41	12	36-46
<b>Estadio</b>					
• Estadio I	8	32	----	----	----
• Estadio II	7	28	----	----	----
• Estadio III	10	40	----	----	----
• Estadio IV	0	0	----	----	----
• Estadio V	0	0	----	----	----

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° Octubre

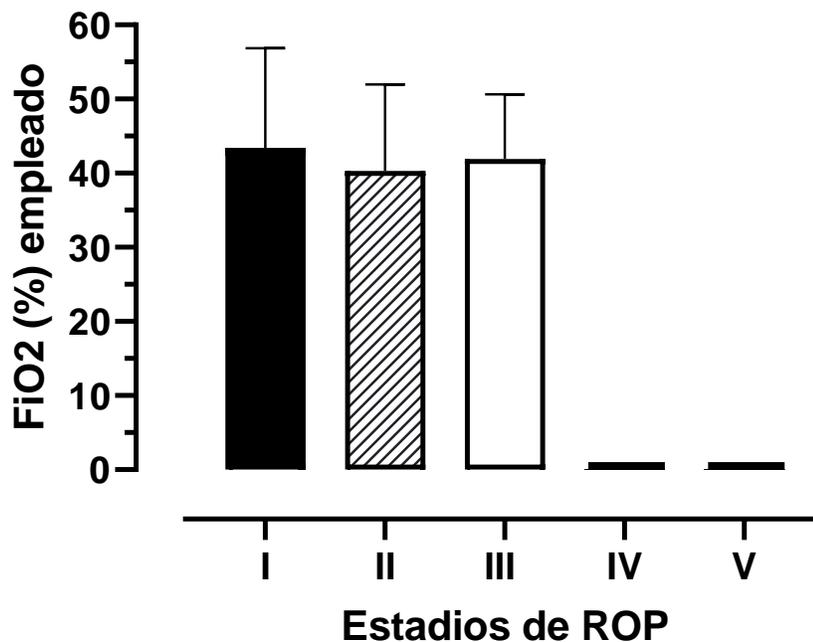
La edad promedio de diagnóstico de Retinopatía del prematuro (ROP), fue mayor a un mes de edad, con un IC 95% entre 36 y 46 días. La mayoría de los recién nacidos estudiados fueron clasificados con ROP en Estadio III, en al menos 40%, seguida del Estadio I con 30% y 28 % para el Estadio II. No se reportaron pacientes con ROP en estadio IV y V.

De la población estudiada (25 pacientes prematuros con edad gestacional  $\leq$  32 SDG y peso  $\leq$  1500 g), 8 (32%) pacientes desarrollaron ROP en Estadio I, 7 (28 %) presentó ROP en Estadio II y 10 pacientes (40%) progresaron a ROP en Estadio III, no se hallaron casos en Estadio IV y V, como lo muestra la **Figura 1**.



**Figura 1.** Clasificación de la severidad de la ROP.  
Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° de Octubre.

La Figura 2 muestra la concentración promedio de FiO<sub>2</sub> administrada en el paciente prematuro atendido en UCIN que desarrollo ROP. Los pacientes que desarrollaron retinopatía en Estadio I, recibieron una concentración promedio de FiO<sub>2</sub> 43±13 %, (IC 95% 32- 55), los pacientes que presentaron ROP Estadio II, fueron expuestos a una concentración promedio de FiO<sub>2</sub> de 40±12% (IC95% 30–51). Mientras que para los pacientes con ROP en Estadio III, las concentraciones promedio de oxígeno fueron de 42±9% (IC 95%: 36–40%). Sin reportarse casos de ROP en Estadio severos IV y V.

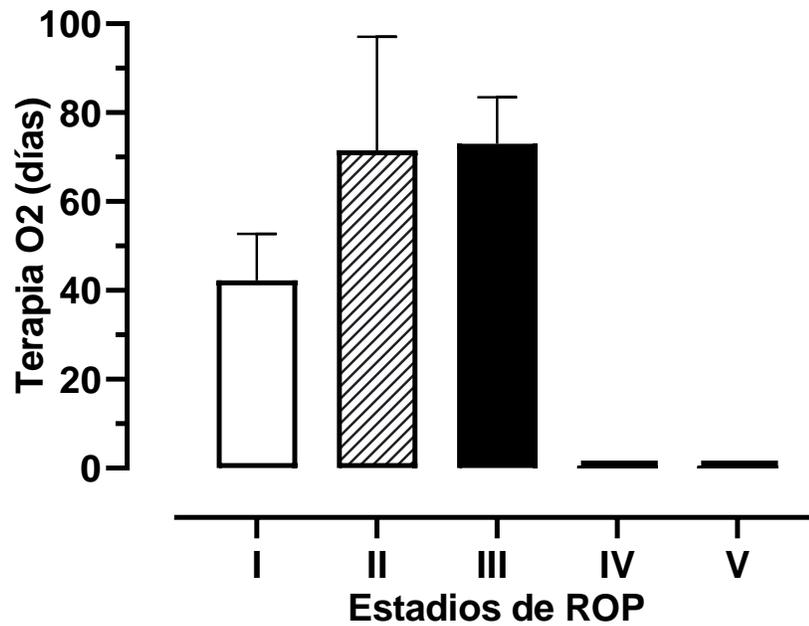


**Figura 3.** Fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) administrado a los recién nacidos prematuros con ROP.

Valores reportados en promedio ± DE (desviación estándar).  
Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° de Octubre.

Los 25 pacientes prematuros que constituyeron la muestra, estuvieron expuestos a terapia de oxígeno en sus diferentes modalidades; 8 pacientes con Retinopatía en Estadio I tuvieron un tiempo de exposición de oxígeno de 42±29 días (IC95% 18-67 días). Aquellos pacientes con Estadio II de Retinopatía del prematuro, ameritaron el empleo de O<sub>2</sub> por un periodo de tiempo

muy prolongado e incluso mayor a los Estadios más severos de ROP; en  $72 \pm 68$  días con un IC 95% 9-135 días. Para los prematuros con ROP en Estadio III, el tiempo que permanecieron bajo terapia de oxígeno fue de  $73 \pm 33$  días, con IC 95% 49–97 días. **Figura 3.**



**Figura 3.** Días de Terapia con oxígeno (O<sub>2</sub>) en el recién nacido prematuro con ROP.

Valores reportados en promedio  $\pm$  DE (desviación estándar).

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° de Octubre.

## 6. DISCUSION.

La retinopatía del prematuro es una alteración en el desarrollo normal de la retina, potencialmente prevenible, aparece en las primeras semanas de vida y ocasiona un porcentaje bajo pero significativo de ceguera irreversible en los niños prematuros. Está condicionada principalmente por la presencia de radicales libres de oxígeno que actúan directamente sobre la retina y la vasculatura en formación. Su presencia constituye un problema de salud pública ya que actualmente en México la sobrevida para los prematuros de menos de 1500 gramos es mayor del 70%, su incidencia es variable y está influida por el nivel de cuidado perinatal.

De acuerdo a la literatura mundial se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de Retinopatía del prematuro, de los factores que incrementan el riesgo de ROP indudablemente son la edad gestacional y el peso al nacimiento. Sin embargo, se han descrito otros factores que están relacionados principalmente con la gravedad del paciente durante su estancia en la UCIN, su comorbilidad y los manejos que reciben en cada unidad hospitalaria, lo que dificulta la comparación de incidencias entre las distintas instituciones y aún más entre los países, principalmente los desarrollados.

En nuestro estudio incluimos a prematuros con edad gestacional  $\leq 32$  SDG y peso  $\leq 1500$  gramos, encontrando que pacientes con peso menor a 1000 gramos desarrollaron retinopatía del prematuro más severa (estadio II y estadio III). En países en vías de desarrollo como México y América Latina, se ha reportado una mayor prevalencia en prematuros moderados (entre 32 y 33 semanas), probablemente relacionadas con la mayor sobrevida de los prematuros moderados y tardíos, ya que la sobrevida de prematuros extremos en México aún es considerada como baja y dependiente de la unidad donde se lleve a cabo la investigación. (16) (17)

No hubo relación con el sexo del paciente ya que la distribución fue similar, aunque en muchas publicaciones se ha reportado ROP más grave en pacientes del sexo masculino, como ocurre en otras patologías durante el periodo neonatal. (16) (18)

En nuestro estudio se encontró una prevalencia del 12.9%, similar a lo reportado por el Instituto Nacional de Perinatología del 8.9% en un estudio realizado en el 2012 y al 20% reportado en el

Hospital General Universitario “Dr. Enrique Cabrera Cossio” de la Habana, Cuba. (18) (19). No obstante, los rangos de incidencia varían de 4 a 65% dependiendo de las características de la población estudiada. (4) (5) (16) (20). La prevalencia en nuestra unidad podría considerarse baja, empero existe la limitación de la naturaleza retrospectiva del estudio y que los datos obtenidos de los 25 pacientes que constituyeron la muestra fue similar a los expedientes excluidos por no contar con los datos suficientes para llevar a cabo el estudio.

Hammer et al, reporta que los factores de riesgo más importante para la retinopatía del prematuro son las horas de ventilación, la administración de metilxantinas y el peso al nacimiento. Kim et al, en su estudio concluyen que la corta edad gestacional, la ventilación prolongada, los periodos de apnea frecuente y el uso de surfactante fueron los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de ROP severa (estadio III). Considerando en su estudio que estos factores de riesgo podrían ser marcadores de severidad de esta enfermedad. (21) (22)

La ventilación mecánica prolongada es un factor de riesgo determinante para la Retinopatía del prematuro, principalmente por los niveles altos de pO<sub>2</sub> ya que la entrada de oxígeno es alta a pesar de utilizar presiones inspiratorias normales o bajas. Y aunque muchos estudios no los refieren como una variable aislada, la correlacionan con la exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno que se ha reportado como uno de los factores principales para el desarrollo de esta patología. (19) En nuestro estudio, todos los pacientes estudiados recibieron terapia con oxígeno suplementario en Fase I por un periodo de tiempo de hasta 60 días y más del 80% de ellos ventilación mecánica por al menos 26 días con presiones inspiratorias de 13 a 14 mmHg.

El uso de oxígeno como factor de riesgo para el desarrollo de ROP por sí mismo, también es controversial ya que en algunos estudios se ha demostrado su asociación y en otros no. En este trabajo encontramos una asociación significativa en la incidencia de ROP y el número de días de tratamiento con oxígeno, no aplicando esta asociación para la concentración de oxígeno empleada. (4) Aun así, se recomienda el uso racional de oxígeno en todos los recién nacidos prematuros desde sus primeros minutos de vida principalmente los más inmaduros haciendo énfasis en mantener SaO<sub>2</sub> no mayores del 95%. (24) No se consideró dentro del diseño del

estudio la SaO<sub>2</sub>, por lo que es prioritario que en futuras investigaciones se considere como variable y se realice asociación con la gravedad de la retinopatía en nuestra población.

Otros factores de riesgo importantes son los relacionados con la morbilidad neonatal como la presencia de sepsis temprana y enfermedad respiratoria, misma que estuvo presente en todos los pacientes de nuestra población de estudio. En algunos estudios se ha señalado a la sepsis como un factor de riesgo independiente de ROP, pero también se ha reportado como una asociación en análisis univariantes. Y en algunos de ellos no se demostró ausencia de significado estadístico. (17) Y en algunos de ellos se demostró ausencia de significado estadístico. (5) De manera similar ocurre con la patología respiratoria y el uso de surfactante, cuyos resultados dependen del diseño del estudio. De acuerdo a nuestros resultados todos los recién nacidos cursaron con sepsis y uso de antibióticos, así como patología respiratoria que está relacionada principalmente a la prematurez.

De los factores maternos encontrados se describe que la edad materna de riesgo (superior a 35 años de edad), es uno de los factores más frecuentemente reportados, lo que condiciona la aparición de algunas otras comorbilidades en la madre como la presencia de hipertensión favoreciendo de esta manera un parto prematuro y como consecuencia mayor posibilidad de desarrollar ROP. (19)

Del total de paciente estudiados, el 80% requirió transfusión durante su estancia hospitalaria, en nuestra población no se demostró asociación significativa, no obstante; algunas investigaciones refieren un riesgo mayor de retinopatía en pacientes que se exponen a transfusiones con un Odds Ratio de 4.3120. (5)

Debido a la diversidad de los factores de riesgo considerados para el desarrollo de ROP y que no siempre son los mismos en los diferentes estudios, algunas publicaciones consideran a la retinopatía de carácter multifactorial. (18)

En algunas publicaciones se ha relacionado como factor protector el uso de leche humana. Zuluaga LM, et al; demostró que los prematuros que recibieron menos lactancia materna durante su estancia hospitalaria tuvieron mayor incidencia de ROP, en promedio 21 ml menos por día. ( $p=0.041$ ). La guía de práctica clínica de la Organización Panamericana de la Salud recomienda de manera fuerte la lactancia materna por su efecto protector en la incidencia de

ROP debido a sus propiedades antioxidantes no enzimáticos como la cisteína, ácido úrico, ácido ascórbico (Vitamina C), carotenoides y alfa-tocoferol (Vitamina E), inositol y Vitamina A. Y antioxidantes enzimáticos como el superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa que reducen y degradan el peróxido de hidrogeno. El calostro humano también es rico en lactoferrina, el cual actúa como catalizador en reacciones de peroxidación y en elementos traza como el Hierro y el Selenio que contribuyen a la acción de la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa respectivamente. Los carotenoides como la luteína y la zeaxantina presentes en el epitelio pigmentario macular, absorben la luz azul antes de llegar a los fotorreceptores donde pueden producir daño fotoquímico; además cumplen con una función antioxidante, protegiendo al recién nacido del daño producido por la extrema iluminación y el oxígeno. Ambos son activamente secretados en la leche materna. (24) En nuestro estudio; el tipo de alimentación empleada fue mixta (parenteral y enteral), solo el 48% recibió alimentación con leche humana. Debemos considerar que la presencia de morbilidades asociadas durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, limita el inicio y el tiempo empleado de la alimentación enteral, empero; este campo constituye una ventana de oportunidad para favorecer la alimentación con leche humana en pacientes con riesgo de presentar Retinopatía del Prematuro e incluirlo en futuras investigaciones.

De la población estudiada, el 40% desarrollo Retinopatía severa (estadio III), encontrándose en este grupo a pacientes con menos de 1000 gramos de peso y mayor tiempo de exposición a terapia con oxígeno en un promedio de 27 días. La edad a la que se realizó el diagnóstico de Retinopatía del prematuro en promedio es al día 40 de vida extrauterina, la mayoría de las veces fue su primera revisión. En México se cuentan con protocolo de tamizaje de ROP en la Ley General de Salud, capítulo 61, fracción IV, desde el año 2013, donde se señala la aplicación del tamizaje oftalmológico neonatal “a la cuarta semana del nacimiento para la detección temprana de malformaciones que puedan causar ceguera, y su tratamiento, en todos sus grados”. En nuestro medio existen diversos factores que están relacionados a la gravedad del paciente o la falta de personal de Oftalmología especializado en retina que retrase el diagnóstico de la ROP, pero una vez establecido se realiza el seguimiento y tratamiento adecuado. De los resultados obtenidos, 8 pacientes desarrollaron enfermedad preplus, caracterizada por la presencia de tortuosidad arterial y dilatación venosa del polo posterior e indica la presencia de actividad vascular, puede acompañar a cualquier estadio de clasificación de retinopatía del prematuro y

es un indicador de progresión de la enfermedad. (25) De los pacientes estudiados, 12 requirieron tratamiento, la mayoría recibió anti-angiogénico y solo 5 pacientes ameritaron manejo combinado de anti-angiogénico y fotocoagulación. No se detectó ningún caso de ceguera.

Por lo anterior y considerando los resultados obtenidos en este trabajo, se emiten las siguientes sugerencias a realizar para la mejora de estrategias diagnósticas y de tratamiento en la UCIN de nuestra unidad, esperando repercusión directa en los índices de morbilidad, días de estancia, días de uso de terapia con oxígeno y recursos empleados en cada paciente.

## **7. SUGERENCIAS:**

1. Informar y educar al personal encargado en UCIN acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de Retinopatía del prematuro y disminuir los mismo.
2. Realizar una guía de manejo institucional para la disminución de los días de empleo de oxígeno suplementario, proveer de mezcladores de aire y oxígeno (Blender); así como oxímetros de pulso a todas aquellas áreas involucradas en la atención de recién nacido, que permita monitorizar permanentemente la saturación de oxígeno entre 88 y 94% y no valores superiores.
3. Promover y realizar las gestiones necesarias para contar con el servicio de Oftalmología y retina en la unidad en los diferentes turnos.
4. Propugnar por apego irrestricto a la normativa sanitaria del padecimiento, haciendo énfasis en el seguimiento una vez detectada la patología, ya que, si solo se detecta, pero no se da seguimiento, puede llevar al mismo pronóstico visual desfavorable.
5. Favorecer la lactancia materna como principal forma de alimentación del prematuro e implementar acciones que favorezcan el inicio temprano de la alimentación trófica, por su efecto protector del desarrollo de retinopatía.
6. Implementar medidas que reduzcan la posibilidad de infección nosocomial, la morbimortalidad y los días de estancia hospitalaria y por tanto, la necesidad de O<sub>2</sub> suplementario de los pacientes prematuros.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Orozco H, De la Fuente M, Castillo C, Villán M, Morales M, Ramírez M, et al. "Retinopatía del prematuro"; 1ª Edición, México, México, Grupo ROP México, 2013.
2. Terry TL. "Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. A Preliminary report." *Am J Ophthalmol*, EE.UU. 1942, 25 (2): Pag 203-204.
3. Owens W, Owens E. "Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol*, EE. UU, 1949; 32(1): Pag 1-21.
4. González U, De la Fuente T, "Incidencia de Retinopatía del prematuro en el hospital Dr. Manuel Gea González", *Revista Mexicana de Oftalmología*, México, 2004, 78 (1): Pag 1-4.
5. Martínez A, Acuña M, Monzón R, Murillo L, "Incidencia y características clínicas en pacientes con retinopatía del prematuro en el Hospital de la Mujer", *Archa Salud Sin*, México, 2013, 7 (3), Pag: 92 – 97.
6. Cavallaro G, Filippi L , Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. "
7. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge", *Acta Ophthalmologica*, Italia, 2014, 92 (2): Pag 2 – 20.
8. Fugueras J, Alvarez E, Morales M, Salvia M, Moretones G "Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo ¿Factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? *Anales de Pediatría*, Barcelona, 2010, 73(6): Pag 327-333.
9. Hellström A, Smith L, Damman O, "Retinopathy of prematurity", *Lancet*, E.U.A, 2013, 382 (1): Pag 1445-1457
10. Fierson W, Chairperson R, Good W, Phelps D, Palmer E, "Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity", *American Academy of Pediatrics*, E.U.A, 2013, 131 (1): Pag 189 – 193.
11. Ferrer N, González V, Pueyo R, Martínez F, Galdós I, Peralta G, "Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España", *Sociedad Española de Oftalmología*, España, 2013, 88 (6): Pag 231 – 236.
12. Hartnett E, Penn J, "Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity", *N Engl J Med*, December, 2013, 367 (26): 2515 – 2526.

13. Zamorano J, Salgado V, Velásquez V, “Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro”, *Gaceta Médica de México*, México, 2012, 1 (148): Pag 19 – 25.
14. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2 de julio de 2015.
15. Bakri S, Snyder M, Reide J, Pulido J, Mohamed K, Ravinder J, “Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (lucentis)”. *Oftalmología, EE. UU*, 2007, 114 (12): Pag 2179 - 2182.
16. Caiuchi A, De la Fuente T, Sánchez B, “Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México, Período 2005 a 2014” *Perinatología y Reproducción Humana*, México, 2017; 1 (31): 21-27.
17. Santana H, Cabrera M, Rodríguez M, Reyes J, Castellano S, “Identificación de factores de riesgo asociados con la retinopatía del prematuro. Estudio descriptivo”, *Archivo de la sociedad canaria de oftalmología*, 2018; 29 13-21.
18. Curbelo Q, Durán M, Villegas C, Broche H, Dávila A, “Retinopatía del Prematuro” *Revista Cubana de Pediatría*, Cuba, 2015; 87 (1): 69-81.
19. Zamorano J, Salgado M, Velásquez V, “Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro” *Gaceta de México*, México, 2012; 148 (1):19-25.
20. García H, González C, “Frecuencia y gravedad de la Retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales”. *Gaceta Médica de México*, México, 2018; 154: 561-568.
21. Hammer M, Mullen P, Ferguson J, Pai S, Cosby, y et. al. “Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity” *American Journal Ophthalmology*, E.U.A, 1986;102:1-6.
22. Kim T, Shon J, Pi S, Yoon Y, “Posnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatric Perinatol Epidemiol*. Yonsei University, Corea del Sur, 2004, 18:130-4.
23. Weiner G, Zaichin j, y et. al. “Reanimación neonatal”, 7ma edición, E.U.A. American Heart Association; 2016: 225 – 140.
24. Zuluaga L, Salazar G, Castaño A, Hernández J, Donado J “Papel de la lactancia materna en la reducción de la retinopatía de la prematuridad: estudio de casos controles” *Revista de la sociedad Colombiana de Oftalmología*, Colombia, 2018; 51 (2): 131-138.

25. Camba L, Perapch L, Martín B, "Retinopatía de la prematuridad", Asociación Española de Pediatría, España, 2008; 46 (1): 443 - 447