



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

EFFECTO DE LAS METILXANTINAS SOBRE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES CMN 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. IRVING ISRAEL LARA ROMERO

ASESORA DE TESIS:

DRA. MARTINA ANGÉLICA GUIDO CAMPUZANO

CIUDAD DE MÉXICO A OCTUBRE DE 2021

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 013.2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“EFECTO DE LAS METILXANTINAS SOBRE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE”**

NÚMERO DE REGISTRO: 013.2021

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. PAUL MONDRAGON TERÁN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

DR. MANUEL CÁZAREZ ORTIZ
PROFESOR TITULAR CURSO DE NEONATOLOGÍA

DRA. MARTINA ANGÉLICA GUIDO CAMPUZANO
ASESORA DE TESIS

DR. IRVING ISRAEL LARA ROMERO
MÉDICO RESIDENTE

ÍNDICE

Título	1
Resumen	4
Abreviaturas	6
Introducción	7
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	26
Justificación	28
Hipótesis	30
Objetivo General	30
Objetivos particulares	30
Metodología de la Investigación	32
Aspectos éticos	41
Consentimiento informado	
Conflicto de intereses	
Resultados	43
Discusión	60
Conclusiones.	65
Referencias bibliográficas	66
Anexos	73

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La ROP es la principal causa de ceguera prevenible en el mundo. Estudios post-hoc han demostrado disminución de gravedad de la ROP recién nacidos prematuros (RNP) que recibieron metilxantinas durante su hospitalización.

OBJETIVO. Conocer el efecto de las metilxantinas sobre la ROP en una UCIN de tercer nivel de atención.

MÉTODOS: Observacional, transversal, retrospectivo y analítico por revisión de expedientes electrónicos de RNP hospitalizados en UCIN de enero de 2015 a diciembre de 2019. Se encontraron 264 RNP; 153 contaron con revisión oftalmológica y uso de metilxantinas. Se dividieron en RNP con y sin ROP, se analizó su relación con sexo, edad gestacional (EG) y peso al nacimiento (PN). Se analizó el uso de metilxantinas (cafeína, aminofilina y teofilina), tiempo de uso (TU), impregnación y ROP. El grupo ROP se dividió por severidad: leve (estadios 1-2) y grave (estadios 3-5) y se comparó con el uso metilxantinas. Se obtuvieron medidas de tendencia central y análisis estadístico con SPSS 26 para obtener Chi² y Odds Ratio.

RESULTADOS: Se encontró 128 sin ROP y 25 con ROP. De estos últimos, se encontró $p=0.535$ para sexo, $p=0.493$ para PN y $p=0.002$ para EG. La administración de metilxantinas se usó en 19 RNP con ROP y 93 sin ROP (OR 0.83, 0.31-2.27, IC 95%, $p=0.730$). El uso de cafeína fue en 40% de RNP con ROP contra 40% sin ROP (OR 1.02, 0.42-2.46, IC 95%, $p=0.954$). Uso de aminofilina en RN con ROP 48% vs 43% sin ROP (OR 0.84, 0.35-1.96, IC 95%, $p=0.696$). Uso de teofilina en RN con ROP 16% vs 14% sin ROP (OR 0.915-0.28-2.96, IC 95%, $p=0.88$). La impregnación en el 60% de RNP con ROP vs 47% sin ROP (OR 0.58, 0.24-1.40, IC 95%, $p=0.23$). El TU > 2 semanas en 68% de los RNP con ROP vs 60% sin ROP (OR 0.71, 0.28-1.75, IC 95%, $p=0.46$). Las metilxantinas se usaron en el 75% de los RN con ROP grave, 75% leve y 72% sin ROP ($p=0.939$).

CONCLUSIONES: Se encontró únicamente relación estadísticamente significativa en cuanto a ROP y EG. El presente estudio señala que no existe relación entre el uso de metilxantinas (cafeína, aminofilina y teofilina), tiempo de uso, impregnación, desarrollo de ROP ni su severidad.

PALABRAS CLAVE: RETINOPATIA DEL PREMATURO, METILXANTINAS, CAFEÍNA, TEOFILINA, AMINOFILINA.

ABREVIATURAS

ROP. Retinopatía del prematuro

RNP. Recién nacido prematuro

PN. Peso al nacer

EG. Edad Gestacional

SDG. Semanas de Gestación

OMS. Organización Mundial de la Salud

DBP. Displasia Broncopulmonar

VEGF. Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

IGF-1. Factor de crecimiento insulínico tipo 1

PCA. Persistencia del Conducto Arterioso

EPO: Eritropoyetina

DR. Desprendimiento de Retina

HIV. Hemorragia Intraventricular

BPN. Bajo Peso al Nacimiento

MBPN. Muy bajo peso al nacimiento

PEBN. Peso extremadamente bajo al nacimiento.

A1/A2: Receptor de adenosina 1 y 2

CMN. Centro Médico Nacional

ISSSTE. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

AAP. Academia Americana de Pediatría.

FDA: Food and Drug Administration.

SPSS. Statistical Package for the Social Sciences

**“EFECTO DE LAS METILXANTINAS SOBRE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE”**

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad del sistema nervioso central provocada por una alteración en la vascularización de la retina, que puede alterar su desarrollo normal y producir la pérdida total o parcial de la visión, y que 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. Afecta únicamente a los recién nacidos prematuros (RNP) y, en especial, a aquellos < 1500 g de peso al nacer (PN) y/o < 32 semanas de edad gestacional (EG). Sin embargo, puede presentarse en RNP mayores, denominados casos inusuales expuestos a factores de riesgo para desarrollar ROP (exposición a oxígeno -O₂-, restricciones en el crecimiento intrauterino y posnatal, sepsis, transfusiones sanguíneas, cirugías). La ROP es considerada, en la actualidad, un parámetro de calidad de atención peri y neonatal.¹⁻²

En 2010, la OMS estimó que 285 millones de personas a nivel mundial, sufrían discapacidad visual y 39 millones de ellas eran ciegas. Los datos correspondientes a 2010 indican que el 80% de los casos de discapacidad visual, incluida la ceguera, son evitables. En nuestro país, las causas de ceguera y/o déficit visual de moderado a severo reportadas en la encuesta Latinoamericana de Ceguera y déficit visual incluyen: ROP (34.7%), Glaucoma congénito (14.6%) y distrofia retiniana (5.6 %).³⁻⁴

En México, hay escasos reportes de la incidencia de ROP. En un estudio realizado en CMN Occidente del IMSS, en el que se incluyeron 50 RNP menores de 33 SDG

reportaron una incidencia del 22%. En el estudio realizado en el hospital “Manuel Gea González” de la SS entre 199-2001 incluyeron 73 pacientes prematuros menores de 36 SDG con peso al nacer menor de 2,000 gramos se reporta incidencia de 23%. Mientras que el estudio del HG Agustín O’ Horan en Yucatán en 2003 reporto una incidencia del 20% contra el reportado por nuestro Centro Médico 20 de noviembre de 1991 a 2004 donde se reporta una prevalencia del 13.3%. ⁵

En nuestro país, el lineamiento técnico para el manejo de ROP establece los criterios para tamizar a los recién nacidos y son: 1) todos los RN pretérmino con menos o igual de 34 semanas de gestación y/o menos de 1750 gramos de peso al nacer , 2) RN pretérmino mayores o igual de 1750 gramos de peso al nacer y menor a 34 semanas de gestación que hayan recibido oxígeno suplementario a criterio del médico tratante y 3) RN pretérmino que tengan factores asociados a criterio del médico tratante. Es importante conocer dichos lineamientos, puesto que un número significativo de niños que desarrollan ROP grave tendrán resultados visuales (14.5%) y estructurales (9.1%) desfavorables a pesar de la terapia ablativa con láser o crioterapia. ⁶⁻⁸

Los avances en la atención neonatal en décadas recientes han permitido un incremento en el número de prematuros que sobreviven en comparación al pasado. Uno de los factores que contribuyen a dicha supervivencia y disminuir el riesgo de Apneas del Prematuro es el desarrollo del apoyo respiratorio mecánico. La ventilación de los recién nacidos prematuros puede asociarse con resultados pulmonares y extrapulmonares negativos graves, como la displasia broncopulmonar (DBP), la ROP, el deterioro neurológico grave y la muerte. ⁹

La apnea del prematuro es un problema común y generalizado en los bebés de muy bajo peso al nacer. Hace más de 40 años se informó que las metilxantinas eran una terapia eficaz y a principios de la década de 2000 la cafeína se había convertido en la metilxantina preferida debido a su amplio índice terapéutico, excelente biodisponibilidad y vida media

más larga.¹⁰

El estándar de atención actual para la Apnea del Prematuro incluye posición prona, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPV) para prevenir el colapso faríngeo y la atelectasia alveolar, y la terapia con metilxantina (cafeína, teofilina, aminofilina) para bloquear los receptores de adenosina el pilar del tratamiento de la apnea centra.¹¹

El ensayo Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) encontró que la cafeína, una droga de la familia de las metilxantinas, también fue beneficiosa para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), mejorar el resultado del neurodesarrollo a largo plazo y reducir la incidencia de RP grave.¹²

La frecuencia general de retinopatía del prematuro no difirió significativamente entre los dos grupos, pero un análisis post hoc mostró que la enfermedad ocular grave era menos común en los bebés asignados a la cafeína.¹³

El mecanismo de los efectos de la cafeína sobre la ROP grave aún no se ha determinado, pero puede implicar efectos sobre los reguladores de la angiogénesis como el VEGF, las metaloproteinasas y el estrés oxidativo. Además, la cafeína potencia los efectos antiinflamatorios de los inhibidores de la COX en la microglía activada que también puede ocurrir en la retina.¹¹

No obstante, solo se ha iniciado un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado multicéntrico de la Universidad Estatal de Nueva York, para investigar los beneficios de la cafeína para la prevención de la ROP. El estudio comenzó el 1 de enero de 2015 y finalizó el 30 de junio de 2018. Se examinaron 98 participantes en cinco sitios de estudio. Sin embargo, solo cumplieron criterios 14 participantes, de los cuales al grupo que se administró cafeína el 83% no mostró datos de ROP y solo el 16% grado I.¹⁴

El presente estudio pretende conocer el efecto de las metilxantinas en la ROP en un centro de referencia de tercer nivel de la Ciudad de México en un período de 5 años.

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN.

La ROP es la detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina en el niño prematuro, con mecanismos compensatorios en última instancia patológicos, que resultan en una aberrante vascularización de la retina.¹⁵

Fue reportada por primera vez en el año de 1942 por Theodore Lasater Terry, quien publicó una descripción de los hallazgos histológicos de lo que ahora se considera la enfermedad terminal cicatricial llamada en ese entonces 'Fibroplasia Retrolenticular'.¹⁶

Existen reportes de lesiones compatibles con ROP que 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.¹⁷

FISIOPATOGENIA

Existen varias teorías sobre la vascularización ocular pero la más aceptada es la de Ashton que en 1966 menciona que los vasos sanguíneos retinianos se originan a partir de las células fusiformes de la adventicia de los vasos hialoideos a nivel de la papila óptica. Desde ahí empiezan a emigrar hacia el exterior a partir de la semana 16 de gestación, en respuesta a estímulos aún no conocidos, entre ellos probablemente el estímulo de la hipoxia relativa y la liberación de factores angiogénicos. Otras teorías, como las de Michaelson de 1949 y Cogan en 1963 defienden que los capilares partirían de arterias y venas maduras y no al contrario.¹⁷⁻¹⁹

Algunos estudios más recientes del desarrollo vascular retiniano demuestran la existencia de dos fases: una fase temprana, la vasculogénesis, que comienza antes de la semana 14 de gestación y se completa en torno a la semana 21. La fase siguiente, la

angiogénesis, es en la que tiene lugar la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes. Durante la vida fetal, los vasos sanguíneos de la retina se originan junto con el nervio óptico hacia la periferia de la retina. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es necesario para el crecimiento normal de los vasos de la retina mismo que se expresa en respuesta a la hipoxia. Existe una mayor demanda en el consumo de oxígeno en la capa de las células neuronales de la retina lo cual genera la hipoxia localizada en el resto de las capas de la retina. La hiperoxia suprime la expresión del VEGF. Esta secuencia normal es interrumpida por el parto prematuro, que conduce a la fase I de la ROP.²⁰⁻²²

En la fase II la retina produce factores vasoproliferativos (fase de neovascularización), que pueden conducir al desprendimiento de la retina (DR). Los factores que controlan la vascularización pueden ser regulados por el oxígeno, principalmente el VEGF o factores no dependientes de oxígeno principalmente el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Un nivel persistentemente bajo en suero de IGF-1, es un marcador de riesgo de desarrollo ROP en las etapas iniciales postnatales.²³⁻²⁴

EPIDEMIOLOGIA INTERNACIONAL Y NACIONAL.

La ROP es la causa más común de ceguera infantil en muchos países clasificados como de ingresos medios como son los países de América Latina, de Europa del Este, Sudeste de Asia, y el Caribe. En América Latina, aproximadamente el 25% de la ceguera infantil es secundaria a ROP y aproximadamente 24,000 niños se ven afectados cada año. Se estima que el 60% de los niños que acuden a escuelas para invidentes padecieron ROP.²⁵

En Yucatán en el 2016, se realizó un estudio en el Hospital de la amistad Corea-México de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal en RNP <34 SDG y peso <1,750 gramos al nacimiento, así como RN > 34 SDG y >1,750 gramos que a

criterio del médico contaban con factores de riesgo para ROP; en total se estudiaron 143 pacientes durante 9 años, con una incidencia de 20.2% de ROP severa la cual requiere tratamiento y tiene alto riesgo de ceguera. ²⁶

En Jalisco, un estudio realizado demostró que la ROP es la causa más común de ceguera infantil (34.7%). ²⁷

FACTORES DE RIESGO

La 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 SDG y con PN menor a 1000 gramos. El problema tiende a ser más frecuente y grave en prematuros de 24 – 27 semanas de gestación y con peso extremadamente bajo (PNEB), es decir menor a 1000 g. ^{1,28}

*Factores claramente asociados a ROP.

Prematuridad (edades de gestación de 24 – 27 SDG), el PNEB, uso de oxígeno, sexo masculino y la raza caucásica. ²⁸

*Factores de riesgo sin confirmar.

- Persistencia del conducto arterioso (PCA): 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.
- Uso de esteroides posnatales: el uso de dexametasona se ha asociado con una mayor frecuencia de ROP grave.
- Sepsis: Datos recientes han demostrado que la sepsis aumenta la mortalidad y las morbilidades graves incluyendo ROP en prematuros de muy bajo peso.
- Sepsis por Cándida: Varios estudios clínicos reportan sepsis asociada a Cándida con mayor proporción de ROP grave.

- 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.
- Hipercapnia: La hipercapnia aumenta las isoformas de sintasa de óxido nítrico en la vasculatura retiniana, lo que resulta en citotoxicidad de dicha vasculatura.
- Apnea y uso de surfactante: Estos dos factores han sido reportados como factores independientes asociados a ROP.
- Uso de eritropoyetina (EPO): se ha asociado con un aumento en la incidencia de ROP.
- 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.
- 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 ácido docosahexaenoico puede ser benéfica en el pronóstico visual.
- 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.
- Exposición a la luz: un estudio en perros evidenció 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.

- 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.
- 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. ²⁹

DIAGNÓSTICO:

El tamizaje y seguimiento adecuado son muy importantes para todos los RNP con o sin factores de riesgo para desarrollar esta patología, así mismo prácticas como el abuso de oxígeno deben ser evitadas. Para clasificar la ROP se debe de tener en cuenta: ³⁰

Localización de la ROP: El fondo del ojo se divide en tres zonas, escritas con números romanos.

Zona I: Es un círculo con el centro en la papila, el radio es el doble de la distancia entre la papila y la mácula.

Zona II: Se extiende desde el borde de la zona I hasta la ora serrata del lado nasal, y aproximadamente en el medio entre el ecuador y la ora serrata del lado temporal.

Zona III: Es la zona restante en forma de media luna que se ubica del lado temporal por fuera de la zona II, es la última en vascularizarse y la más frecuentemente afectada por ROP.

Extensión: Indica la cantidad de retina afectada. Se especifica mediante el huso horario (horas 1 a 12) según el observador o en sectores de 30°. (ANEXO1) ³¹

Estadios (o Grados) de la ROP; Se identifican con números arábigos para diferenciarlos

de las zonas.

Estadio/Grado 0: Vascularización incompleta sin signos de ROP.

Estadio/Grado 1: Línea de demarcación blanca ubicada entre la retina vascular y la avascular. Histológicamente se corresponde con la presencia de anastomosis (shunts) arteriovenosos intrarretinales.

Estadio/Grado 2: Cordón prominente de color blanco o rosado, que hace relieve sobre la retina.

Estadio/Grado 3: Cordón con proliferación fibrovascular extrarretiniana, que se caracteriza por el desarrollo de neovasos y tejido fibroso desde el cordón hacia la cavidad vítrea. Se divide en:

- Leve: Solo con un limitado monto de tejido neovascular que se desarrolla por detrás del cordón (zona vascular).
- Moderado: Con un monto significativo de tejido fibrovascular confluyente, que cubre el cordón.
- Grave: Infiltración masiva de tejido fibrovascular desde el cordón hacia la cavidad vítrea.

Estadio/Grado 4: Desprendimiento parcial de retina se divide en:

- 4A (Extrafoveal): El DR es parcial y periférico, generalmente del lado temporal, no afectando la fóvea. Puede ser exudativo o traccional, en este último caso la retina se encuentra habitualmente traccionada por los vasos hacia el lado temporal, observándose la papila deformada y la mácula suele presentar un desplazamiento en la misma dirección (mácula traccionada).
- 4B (Foveal): Que incluye la fóvea. El DR se extiende desde la papila hacia el lado temporal comprometiendo la fóvea.

Estadio/Grado 5: Desprendimiento de retina total.

Enfermedad Plus (+): Dilatación y tortuosidad de los vasos posteriores de la retina. Sus signos también aparecen en la pupila dando origen a la dilatación de los vasos iridianos, a una pobre dilatación pupilar (rigidez pupilar) y turbidez vítrea. Es un indicador de progresión de la enfermedad en los estadios iniciales.

*El signo (+), se debe agregar al estadio de ROP correspondiente.³⁰

Inmadurez retiniana: Es la evidencia de zonas retinianas avasculares, pero no hay la evidencia de línea de demarcación ni datos de neovascularización.³²

En México, 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:

Que todos los niños que tienen corta edad gestacional o muy bajo peso (MBPN), deben ser revisados por personal debidamente capacitado (oftalmólogo, neonatólogo, pediatra, médico general) con oftalmoscopio indirecto de 20 D y con espéculo plano y depresor pupilar, a fin de observar el fondo de ojo y establecer el diagnóstico de ROP, colocando en una hoja especial, la demarcación de las lesiones.⁶

Para los bebés con una edad gestacional estimada viable de por lo menos 28 semanas, los exámenes deben empezar a las 4-6 semanas después del nacimiento. Cuando el cuidado neonatal mejora y los bebés prematuros sobreviven, estas pautas pueden ser modificadas y se establecen de acuerdo con las Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) para el Screening de la ROP y se señalan en la tabla 1.^{6,33}

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

Tabla 1. Recomendaciones de la AAP para el Secreening de la ROP.²⁹

De acuerdo con lo reportado por el médico especialista se recomienda el siguiente seguimiento:

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.^{6,30}

TRATAMIENTO:

Referente al tratamiento de la ROP, se menciona la fotocoagulación láser indirecta: Se aplica en la retina periférica mediante entrega indirecta, este sistema ha demostrado ser el estándar de oro. La ablación con láser convierte relativamente la retina hipóxica en anóxica, reduciendo así el estímulo para la formación de nuevos vasos y la progresión de la enfermedad.³⁴

La crioterapia y la fotocoagulación con láser provocan la destrucción de la retina que finalmente conlleva a una pérdida significativa del campo visual.³⁴

Tratamiento Farmacológico: Ha iniciado una nueva era en el manejo de la ROP, se están estudiando fármacos tales como: El Anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual bloquea directamente los efectos de VEGF y se puede aplicar mediante una sola inyección intravítrea, siendo menos costoso y de aplicación fácil. El fármaco Bevacizumab intravítreo utilizado como monoterapia inicial se reportó que causaba una regresión de la ROP tipo 1 en 88% de los casos, pero un 9% de este grupo requieren tratamiento con láser adicional y 1% requiere inyección adicional. 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 Food and Drug Administration (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 vítrea 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.³⁵⁻³⁶

En la vitrectomía se requiere hacer varias pequeñas incisiones en el ojo para eliminar la gelatina vítrea y reponerla con una solución salina, para mantener la forma y la presión en el ojo. Después que el vítreo 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. El manejo quirúrgico: está reservado para las etapas avanzadas de ROP (etapas 4 y 5).¹⁵⁻³⁷

PRONÓSTICO:

Entre las complicaciones de la ROP y su tratamiento se hace mención sobre la disminución de la agudeza visual dependiente de la afección retiniana y cambios estructurales tales como rectificación de vasos, heterotopía macular, pliegues retinianos y desprendimiento parcial de retina, ya que aunque se tenga éxito en el tratamiento, la macula puede no desarrollarse normalmente, la miopía es también un factor importante, que se encuentra hasta en 80% de los pacientes con secuelas cicatriciales, una de las causas de esta miopía puede ser la falta de diferenciación del cristalino. Otras complicaciones a largo plazo son el estrabismo, más frecuente entre estos pacientes (23 a 47%) y la ambliopía, algunos pacientes con desplazamiento macular pueden tener pseudostrabismo. El desarrollo de glaucoma por bloqueo pupilar, debido a un cristalino

grande, se puede desarrollar más tardíamente, en este caso puede ser necesaria una lensectomía.³⁸

PREVENCIÓN:

La ROP es una causa prevenible de ceguera en los recién nacidos y lactantes, el tamizaje y seguimiento adecuado son muy importantes para todos los RNP con o sin factores de riesgo para desarrollar esta patología, así mismo prácticas como el abuso de oxígeno deben ser evitadas.¹⁰

Por lo anterior, actualmente se plantea que se requiere de menor duración de la presión positiva en las vías respiratorias y el oxígeno suplementario en los recién nacido prematuros, dicho efecto se ha visto que se logra con la administración de metilxantinas, puesto que estas se encargan de: 1) estimulación del centro respiratorio en la médula; 2) mayor sensibilidad al dióxido de carbono; 3) aumento del tono del músculo esquelético; 4) contractilidad diafragmática mejorada; 5) aumento de la ventilación minuto; 6) aumento de la tasa metabólica; y 7) aumento del consumo de oxígeno. Hunt y colaboradores han resumido recientemente los beneficios clínicos de comenzar el tratamiento con cafeína antes de los 3 días de edad, lo que muestra la incidencia reducida de DBP, muerte, hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante, necesidad de tratamiento de PCA y retinopatía del prematuro con el tratamiento temprano.⁹

METILXANTINAS Y SU RELACIÓN CON LA ROP.

Las primeras metilxantinas utilizadas fueron la aminofilina y la teofilina, y los estudios iniciales que documentan la eficacia se publicaron hace más de 40 años.³⁹⁻⁴⁰

Las metilxantinas actúan tanto de manera periférica como central a través del antagonismo de los receptores de adenosina A1 y A2A para estimular los centros respiratorios medulares. Esta estimulación aumenta la sensibilidad al dióxido de

carbono, mejora la sensibilidad y / o la capacidad de respuesta a la PaO₂, mejora la función diafragmática e induce la broncodilatación. Estos efectos conducen a un aumento de la ventilación por minuto relacionado con un aumento del impulso inspiratorio, con poco efecto sobre la duración de la inspiración o la espiración, menos apneas y reducción de la depresión respiratoria hipóxica.⁴¹

El bloqueo de los receptores de adenosina causa importantes efectos secundarios sobre múltiples neurotransmisores, como noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, glutamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). La adenosina es fundamental para mantener los niveles de ATP en el cerebro y los niveles de adenosina aumentan drásticamente durante la hipoxia y la inflamación. La activación de los receptores de adenosina A1 protege contra el daño cerebral durante la lesión hipóxico-isquémica en modelos animales. Dado que los bebés prematuros a menudo experimentan insultos hipóxicos-isquémicos, la cafeína disminuye las consecuencias adversas en el desarrollo neurológico a largo plazo.¹⁰

La aminofilina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de episodios apneicos en bebés prematuros. Los modelos animales sugieren precaución en el uso de aminofilina, ya que puede aumentar la tasa metabólica cerebral y disminuir la tasa de supervivencia anóxica en los recién nacidos. Un estudio que tuvo como objetivo evaluar los resultados neurológicos en lactantes de muy bajo peso al nacer (MBPN) tratados con aminofilina por apnea en una unidad de cuidados intensivos neonatales mostraron que el desarrollo neurológico, así como las tasas de conducto arterioso persistente, lesión cerebral, retinopatía grave del prematuro y enterocolitis necrotizante no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.⁴²

Por lo anterior, el uso de metilxantinas aumentó drásticamente en la década de 1990, pero la eficacia y seguridad de la terapia con cafeína en los lactantes de MBPN seguía

siendo controvertida. Para abordar estas controversias, se estableció el ensayo Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP). Este ensayo de múltiples sitios incluyó a 2006 bebés que pesaban entre 500 y 1250 g al nacer. Los bebés fueron asignados al azar a tomar cafeína o placebo dentro de los primeros 10 días, y el tratamiento continuó hasta que dejó de ser clínicamente necesario. El ensayo Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) encontró que la cafeína también fue beneficiosa para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), mejorar el resultado del neurodesarrollo a largo plazo y reducir la incidencia de ROP grave. La frecuencia general de retinopatía del prematuro no difirió significativamente entre los dos grupos, pero un análisis post hoc mostró que la enfermedad ocular grave era menos común en los bebés asignados a la cafeína. La tabla 2, muestra los resultados obtenidos sobre la ROP por este estudio.¹⁰

TABLA 2. RESULTADOS OBTENIDOS POR EL ENSAYO CAFFEINE FOR APNEA OF PREMATURETY.¹⁰

Outcome Variable	Caffeine Group	Placebo Group	Unadjusted Odds Ratio	Odds Ratio Adjusted for Center (95% CI)	P Value
Retinopathy of prematurity — no./total no. (%)					
All stages*	382/966 (39.5)	417/955 (43.7)	0.84	0.83 (0.69 to 1.01)	0.06
Severe retinopathy†	49/965 (5.1)	75/955 (7.9)	0.63	0.61 (0.42 to 0.89)	0.01

Aunque la duración más corta de la presión positiva en las vías respiratorias y el oxígeno suplementario en los lactantes tratados con cafeína pueden haber contribuido a la reducción de la ROP grave, la hipoxia intermitente también se ha asociado con la ROP grave y la cafeína reduce el grado de hipoxia intermitente.⁴³⁻⁴⁴

Los estudios en animales brindan información sobre los posibles mecanismos por los cuales la cafeína mejora la ROP. Los receptores del subtipo de adenosina en la retina modulan la inflamación, la neuroprotección y la angiogénesis, y un beneficio terapéutico

de la cafeína para la ROP parece estar respaldado por su capacidad para controlar factores angiogénicos como el factor 1 α inducible por hipoxia y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiogénesis, apoptosis de células endoteliales y otras acciones vasculares. En un modelo de cría de rata con ROP, tanto la cafeína como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo administrados solos redujeron la neovascularización retiniana, pero cuando se administraron juntos, parecieron prevenir la retinopatía grave relacionada con los efectos sobre los factores de crecimiento retinianos y séricos, incluida la insulina. -como factor de crecimiento-1 y VEGF. ⁴⁵⁻⁴⁶

Además, se ha demostrado que previene la oxidación del glutatión inducida por la reacción de Fenton, una importante reserva antioxidante en muchos tejidos, incluidos los del ojo. Sin embargo, los estudios sobre el examen del posible efecto protector de la cafeína contra el estrés oxidativo inducido por radicales libres de O₂ a nivel de cultivo celular y tisular, especialmente en el ojo donde el estrés oxidativo se ha implicado en la génesis de enfermedades tales como cataratas y degeneraciones retinianas.⁴⁷

No obstante, solo se ha iniciado un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado multicéntrico para investigar los beneficios de la cafeína para la prevención de la ROP. El estudio comenzó el 1 de enero de 2015 y finalizó el 30 de junio de 2018. Sin embargo, solo 14 cumplieron con los criterios de elegibilidad. Todos los participantes completaron el estudio. La tabla número 3 muestra los resultados obtenidos por dicho estudio. ¹⁴

TABLA 3. RESULTADOS OBTENIDOS POR EL ENSAYO CLINICO NCT02344225

Título de grupo / brazo	Cafeína + Solución salina IV + Gotas de solución salina	Cafeína + Ibp IV + Gotas salinas	Gotas de cafeína + solución salina + ketorolaco
▼ Descripción del brazo / grupo :	Citrato de cafeína IV (dosis de carga de 20 mg / kg, dosis de mantenimiento de 5 mg / kg / día) más solución salina placebo IV (1 ml / kg seguido de 0,25 ml / kg) durante 5 días más solución salina normal estéril (una gota dos veces al día) durante 14 días (n = 40); La cafeína es la intervención	Citrato de cafeína como se describe en el grupo 1, más ibuprofeno (dosis de carga de 10 mg / kg seguida de ibuprofeno a dosis baja de 2,5 mg / kg / día) durante 5 días más solución salina normal estéril (una gota dos veces al día) durante 14 días (n = 40); El ibuprofeno es la intervención	Citrato de cafeína más placebo de solución salina IV como se describe en el grupo 1, y gotas para los ojos de Ketorolac (Acuvail) (una gota dos veces al día) durante 14 días (n = 40); Ketorolac es la intervención
Número total de participantes analizados	6	3	5
Tipo de medida: recuento de participantes			
Unidad de medida: Participantes			
Sin ROP	5 83,3%	3 100,0%	4 80,0%
ROP leve (etapa 1)	1 16,7%	0 0,0%	0 0,0%
ROP moderada (etapa 2)	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%
ROP grave (estadios > 3)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

En un ensayo realizado por Hesham, Nehad y colaboradores se observó que las tasas de detección de ROP no difirieron significativamente entre los grupos que recibieron cafeína y los que la recibieron, sin embargo, menos niños en el grupo de cafeína exhibieron ROP severa en comparación con el grupo control (5.1% vs 7.9%; OR ajustado: 0.61, IC 95%: 0,42-0,89).⁴⁸

Zhang y colaboradores, en un estudio realizado en ratones demostraron que la cafeína no interfiere con el desarrollo normal de la vascularización de la retina, pero protegía selectivamente contra la retinopatía inducida por el oxígeno. Además, la cafeína atenúa no sólo la angiogénesis patológica inducida por la hipoxia, sino también la vasoobliteración inducida por la hiperoxia, lo cual sugiere una nueva ventana de protección para la ROP. Mientras que en la fase hiperóxica la cafeína reduce la apoptosis neural inducida por el oxígeno.⁴⁹

El tratamiento para la prevención y tratamiento de la ROP debe ser multifactorial, pues existen muchos aspectos clínicos y epidemiológicos a considerar en la historia natural de esta enfermedad. El presente estudio plantea el estudiar el efecto de las metilxantinas sobre la ROP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la década de los 50s, Kinsey y colaboradores reportaron la primera epidemia de ROP y se relacionó con la oxigenoterapia, de tal manera que se restringió su uso y con esto disminuyó la incidencia de ROP; sin embargo, en los 80's se presentó una segunda epidemia relacionada con la mayor sobrevivencia de RNP. El panorama actual de los bebés afectados por ROP grave en países moderadamente y poco desarrollados sugiere una mezcla de factores de riesgo de la "primera epidemia" (monitoreo inadecuado de oxígeno) y los factores de riesgo de la "segunda epidemia" (prematuridad extrema), que reflejan variación en el cuidado neonatal. En muchos países de América Latina que están moderadamente desarrollados la ROP está emergiendo como una causa principal de ceguera; esto se ha denominado como la "tercera epidemia."⁵⁰

Existen varias razones posibles para esta tercera epidemia, entre las que se menciona: las tasas de natalidad y las tasas de nacimiento prematuro son más altas, la atención neonatal puede verse afectada como resultado de la falta de recursos, lo que conduce a mayores tasas de ROP severa no solo en bebés extremadamente prematuros sino también en bebés más grandes y más maduros; y finalmente, debido a la falta de conocimiento, personal capacitado y a limitaciones financieras, en muchas ciudades los programas de detección y tratamiento no están en las unidades neonatales donde nacen los bebés.⁵⁰⁻⁵¹

La ventilación inadecuada de los recién nacidos prematuros puede asociarse con resultados pulmonares y extrapulmonares negativos graves, DBP, el deterioro neurológico grave, ROP y la muerte. Las estrategias para mejorar la tasa de éxito de la ventilación no invasiva en los recién nacidos prematuros incluyen el tratamiento farmacológico de la apnea del prematuro. Entre las diferentes opciones farmacológicas, se encuentran las metilxantinas. Entre ellas, la cafeína ha demostrado ser efectiva para reducir la apnea del prematuro, disminuir el tiempo de ventilación mecánica y mejora el éxito de la

extubación; disminuye el riesgo de DBP y ROP; y se asocia con un mejor resultado cognitivo a los 2 años de edad y la función pulmonar hasta los 11 años. ⁹

Shmidt y colaboradores, realizaron un estudio de seguimiento de 18 meses a recién nacidos prematuros, donde observaron que la cafeína redujo la incidencia de retinopatía del prematuro severo. Se especula que esta reducción en la incidencia de retinopatía severa entre los prematuros del grupo de cafeína fue causada principalmente por su menor exposición a presión positiva en las vías respiratorias y oxígeno suplementario. Encontraron que solo 14 niños, 6 en el grupo de cafeína y 8 en el grupo de placebo, estaban bilateralmente ciegos en el seguimiento. Sin embargo, la agudeza visual alterada después de una retinopatía severa puede afectar negativamente el desarrollo del niño en múltiples dominios.⁵²

Desde su aparición en la década de 1940, las intervenciones farmacológicas para el tratamiento y / o la prevención de la ROP se han dirigido predominantemente a oxidantes y VEGF. Además, una abrumadora mayoría de los estudios en humanos y animales se han centrado en el tratamiento de rescate de la ROP cuando ya se ha producido daño en la retina. Dada la característica multifactorial de la ROP y la complejidad de la enfermedad, el uso de un solo agente terapéutico puede no ser prudente. Ninguna terapia ha demostrado ser eficaz sin efectos adversos. Se debe considerar el momento del tratamiento, ya que se prefiere para prevenir cualquier forma de ROP en lugar de minimizar su progresión.¹²

Existen pocos estudios sobre el uso de metilxantinas enfocados para disminuir la gravedad de la ROP, es por esto, que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿El uso de metilxantinas podría disminuir la severidad de la retinopatía del prematuro?

JUSTIFICACIÓN

La ROP es la causa más frecuente de ceguera infantil tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Los avances en los cuidados intensivos neonatales han aumentado la supervivencia de los RN con PNEB y por lo tanto también ha incrementado el número de niños con riesgo de desarrollar ROP grave que potencialmente puede conducirlos a la ceguera. Las medidas de prevención de la ROP durante su estancia hospitalaria, como es el uso de las metilxantinas, abre una ventana de oportunidad para prevenir o mitigar las complicaciones oftalmológicas y del neurodesarrollo que conlleva esta enfermedad. Sin embargo, esta ventana puede ser tan pequeña dependiendo del tipo de metilxantina utilizada, el tiempo y las dosis manejadas.

En América Latina, aproximadamente el 25% de la ceguera infantil es secundaria a ROP, aproximadamente 24,000 niños se ven afectados cada año. Se estima que el 60% de los niños que acuden a escuelas para invidentes padecieron ROP. En México la incidencia no es tan clara ya que no hay estudios suficientes para marcar una tendencia y varía de una institución a otra y esta va de 10.6% a 45.8% en los RN <32 SDG. Por lo que la ROP se ha convertido en un problema de salud mundial y que puede ser prevenible con las medidas descritas anteriormente.

MAGNITUD:

Los niños con secuelas de ROP pueden cursar con manifestaciones oftalmológicas graves hasta llegar a la ceguera. Es indispensable que los médicos pediatras y neonatólogos tengan en cuenta la existencia de las alternativas que pudieran disminuir el riesgo de presentar ROP o disminuir el grado de severidad. El presente trabajo de investigación pretende conocer si existe relación al uso de metilxantinas con la gravedad de la ROP y de esta manera tener alternativas para disminuir las complicaciones que pudiera presentar los recién nacidos prematuros.

TRASCENDENCIA:

En nuestro país no existen investigaciones sobre la relación del uso de metilxantinas con la severidad de la ROP, por lo que el presente estudio pudiera servir como antecedentes para establecer el protocolo para la prevención de esta enfermedad.

VULNERABILIDAD:

Las limitaciones en nuestro estudio se relacionan con el número de pacientes a estudiar, puesto que, al no tratarse, de un estudio multicéntrico, la población de prematuros con uso de metilxantinas podría ser limitada. De igual manera, no contempla varios de los factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro y solo se centra en el uso de metilxantinas.

FACTIBILIDAD:

El CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, es centro de referencia nacional para la atención de pacientes recién nacidos. Se cuenta con profesionales de las especialidades de oftalmología y neonatología por lo que se espera que el protocolo de estudio de los pacientes con diagnóstico de ROP se encuentre completo y se pueda tener acceso a esta información a través del expediente clínico electrónico.

Al tratarse de un estudio de tipo observacional no implica intervenciones que puedan causar daño físico a los pacientes.

METODOLOGIA.**HIPOTESIS.**

H₁. El uso de metilxantinas en recién nacidos prematuros disminuye el grado de severidad de la ROP.

H₀. El uso de metilxantinas en recién nacidos prematuros no disminuye el grado de severidad de la ROP.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer el efecto de las metilxantinas sobre la Retinopatía del Prematuro.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar la influencia de las metilxantinas sobre la ROP en relación con la edad gestacional.
- Analizar la influencia de las metilxantinas sobre la ROP en relación con el género.
- Determinar la influencia de las metilxantinas sobre la ROP en relación con el peso al nacimiento.
- Identificar si existe relación entre el grado de severidad de ROP y el tiempo de administración de metilxantina
- Conocer si existe relación entre el grado de severidad de ROP y la impregnación de metilxantina

- Comparar el efecto de las diferentes metilxantinas sobre el grado de severidad de ROP.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Observacional, Transversal, Analítico, Retrospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyó a RNP con estancia intrahospitalaria en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre que desarrollaron ROP y utilizaron metilxantinas en el periodo estipulado.

UNIVERSO DE TRABAJO

Recién nacidos prematuros con diagnóstico de ROP y administración de metilxantinas

ESQUEMA DE SELECCIÓN.

DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.

Pacientes prematuros con diagnóstico de ROP que no recibieron administración de metilxantinas durante su estancia intrahospitalaria.

DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.

Pacientes prematuros con diagnóstico de ROP que recibieron administración de metilxantinas durante su estancia intrahospitalaria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a) RNP <37 SDG hospitalizados en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE de 01 enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019.
- b) RNP <37 SDG que se sometió al programa de tamizaje oftálmico y se le diagnosticó ROP.
- c) Todo RNP <37 SDG, con diagnóstico de ROP y que hayan recibido terapia con metilxantinas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a) RNP con malformaciones congénitas a nivel ocular y/o anexos evidentes clínicamente.
- b) RNP que tuvo diagnóstico de ROP, con expediente incompleto.
- c) RNP que por alguna razón no fue sido sometido al tamizaje oftalmológico.
- d) RNP hospitalizados en CMN 20 de noviembre de los cuales no se cuente con información completa sobre el inicio, tiempo y dosis de metilxantinas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- RNP que no tengan expediente completo.
- RNP que hayan fallecido antes de realizar valoración oftalmológica.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADORES
RETINOPATIA DEL PREMATURO	La Retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina producida por la existencia de una retina inmadura y parcialmente vascularizada al producirse el	Cualitativa nominal	-SI -NO

	<p>nacimiento prematuro y es de origen multifactorial.</p>		
<p>SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO</p>	<p>Grado/Estadio</p> <p>0: Vascularización incompleta sin signos de ROP.</p> <p>-Grado/Estadio 1: línea de demarcación blanca ubicada entre la retina vascular y la avascular, shunts arteriovenosos intrarretinales.</p> <p>-Grado/Estadio 2: cordón prominente de color blanco o rosado, que hace</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	<p>Grado/Estadio 0</p> <p>Grado/Estadio 1</p> <p>Grado/Estadio 2</p> <p>Grado/Estadio 3</p> <p>Grado/Estadio 4 a o b</p> <p>Grado/Estadio 5</p> <p>*Enfermedad plus</p> <p>-</p>

	<p>relieve sobre la retina.</p> <p>-Grado/Estadio 3: cordón con proliferación fibrovascular extraretiniana, que se caracteriza por el desarrollo de neovasos y tejido fibroso desde el cordón hacia la cavidad vítrea.</p> <p>-Grado/Estadio 4: Desprendimiento parcial de retina</p> <p>Se divide en:</p> <p>-4A (Extrafoveal): El DR es parcial y periférico, generalmente del lado temporal, no</p>		
--	--	--	--

	afectando la fovea. - 4B (Foveal): Que incluye la		
EDAD GESTACIONAL	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.	Cualitativa ordinal	- PRETÉRMINO - TERMINO - POSTÉRMINO
PREMATURIDAD	Se refiere al nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas o antes de 259 días de gestación. Se subdivide en:	Cualitativa Ordinal	1) Extremadamente prematuros <28 semanas 2) Muy prematuros 28-31 semanas. 3) Prematuros tardíos 32-36 semanas.

GENERO	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> - FEMENINO - MASCULINO
PESO AL NACIMIENTO	Cantidad de masa reportada en gramos al momento del nacimiento	Cualitativa ordinal	<p>Bajo peso de nacimiento (BPN): 2.500 g o menos.</p> <p>Muy bajo peso de nacimiento (MBPN): 1.500 g o menos.</p> <p>Peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) ≤ 1.000 g</p>
USO DE METILXANTINA	Las metilxantinas son antagonistas no selectivos de los receptores de adenosina, fundamentalmente A1 y A2.	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> - SI - NO
IMPREGNACION CON METILXANTINA	Dosis de carga a influir de metilxantina	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> - SI - NO

	profundamente en el recién nacido.		
TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE METILXANTINA	Se define como la cantidad de días en los que se administra metilxantina en los recién nacidos.	Cualitativa ordinal	MENOS DE 10 DIAS MAS DE 10 DIAS
USO DE CAFEÍNA	El citrato de cafeína se encuentra en la familia de medicamentos de la xantina. La mayoría de sus efectos se ha atribuido al antagonismo de los receptores de adenosina, siendo su acción principal la estimulación del SNC.	Cualitativa Ordina	- SI - NO
USO DE AMINOFILINA	La aminofilina es una xantina que es	Cualitativa ordinal	- SI - NO

	<p>el complejo de teofilina más etilenodiamina.</p> <p>Bloquea los receptores de la adenosina y suprime sus acciones.</p>		
<p>USO DE TEOFILINA</p>	<p>Alcaloide de la familia de la metilxantina, estimulante del sistema nervioso central y broncodiladator.</p> <p>Relaja el músculo liso bronquial y los vasos pulmonares por acción directa sobre los mismos.</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>- SI</p> <p>- NO</p>

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para obtener la información se llevó a cabo una revisión de expedientes electrónicos de los pacientes que tuvieron el diagnóstico de “recién nacido pretérmino”, “retinopatía del prematuro”, “uso de metilxantina”, en el periodo comprendido de Enero de 2015 a Diciembre de 2019 y se recolectará en el Anexo 2.

Se realizó una base de datos en programa Excel donde se capturaron los datos obtenidos de los expedientes electrónicos con base a las variables establecidas, en este caso.

- Presencia de ROP
- Severidad de Retinopatía del Prematuro
- Edad gestacional
- Prematuridad
- Peso al nacimiento
- Género
- Uso de metilxantinas
- Tiempo de administración de metilxantinas
- Impregnación de metilxantinas
- Uso de Cafeína
- Uso de Aminofilina
- Uso de Teofilina

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se recolectaron los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes con diagnóstico de ROP y uso de metilxantinas que cumpla con los criterios establecidos (ANEXO 2)

PLAN DE PROCESAMIENTO.

Una vez recolectado por completo los datos de las variables a estudiar se procedió a vaciar en una hoja de cálculo dicha información.

Se analizó el efecto de las metilxantinas, el tipo y tiempo de administración con las variables de presencia de ROP, severidad de la enfermedad. Así como su relación el peso al nacimiento, género y edad gestacional.

Mediante el programa estadístico SPSS versión 21 se realizó el análisis de datos y se determinaron medidas de tendencia central y análisis de varianza.

Con apoyo del programa estadístico GraphPad Pris y Excel, se obtuvieron las tablas y gráficas para la presentación de resultados

IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud esta es una investigación sin riesgo. Se solicitó exención de consentimiento informado porque los datos se obtendrán de libretas y expedientes electrónicos.

Se garantizará la confidencialidad de los datos a través de folios relacionados con los datos personales, los cuales solo los conocerá el autor principal. Se dará cumplimiento a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

No requirió, ya que solo se realizó revisión de expedientes clínicos electrónicos.

CONFLICTO DE INTERESES.

El presente estudio no recibió apoyo económico de ninguna institución, por lo que se declara sin conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

Para realizar el presente trabajo se tomó en cuenta los principios establecidos por Declaración de Helsinki propuesto por la Asociación Médica Mundial para la investigación médica.⁵³

Por lo que se tomó en cuenta que el deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

Aunque el objetivo principal de esta investigación es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca será primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en este estudio.

El estudio se realizó de manera observacional, ya que no se pretendió realizar intervenciones en nuestros pacientes. Este estudio buscó responder a las necesidades o prioridades de salud de un grupo de pacientes vulnerables, como lo son los recién nacidos prematuros. Este grupo se podrá beneficiar de los conocimientos derivados de la investigación.

De acuerdo con el principio de confidencialidad el presente trabajo no revelará la identidad de ningún paciente cuyo expediente forme parte de la investigación.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido entre enero de 2015 a diciembre de 2019, se revisaron 426 expedientes electrónicos de neonatos que nacieron en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE durante el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre 2019. De los cuales, 135 expedientes corresponden a recién nacidos de término y 264 a recién nacidos prematuros; de estos últimos sólo 153 cumplieron los criterios de inclusión.

El presente estudio encontró 25 pacientes con Retinopatía del Prematuro, lo cual corresponde a una incidencia del 9.46 % de los recién nacidos prematuros nacidos en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos por esta investigación a manera de gráficas y tablas.

De los 25 recién nacidos prematuros con diagnóstico de ROP, 8 presentaron Peso Bajo al Nacimiento (32 %), 9 tuvieron Muy Bajo Peso al Nacimiento (36%) y 8 paciente nacieron con Peso Extremadamente Bajo (32 %). Ninguno de los pacientes prematuros con peso adecuado al nacimiento de esta muestra cursó con ROP. *Tabla 1*

Tabla 1. Peso al nacimiento y su relación a la Retinopatía del Prematuro.

PESO AL NACIMIENTO	PAN		PRESENCIA DE ROP		Total
			CON ROP	SIN ROP	
		Recuento	0	4	4
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	0,0%	3,1%	2,6%
	BPN	Recuento	8	51	59
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	32,0%	39,8%	38,6%
	MBPN	Recuento	9	47	56
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	36,0%	36,7%	36,6%
	PEBN	Recuento	8	26	34
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	32,0%	20,3%	22,2%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,404 ^a	3	,493

El presente estudio no muestra diferencia estadísticamente significativa entre el diagnóstico de ROP y el peso al nacimiento ($p = 0.493$).

De los 153, recién nacidos prematuros 77 corresponden al sexo masculino, de los cuales el 56% presentaron retinopatía del prematuro. Se encontraron 76 recién nacidas prematuras, con un 11% con diagnóstico de ROP. *Tabla 2*

Tabla 2. Género y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

GENERO DEL RNP	MASC	Recuento	PRESENCIA DE ROP		Total
			CON ROP	SIN ROP	
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	56,0%	49,2%	50,3%
	FEM	Recuento	11	65	76
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	44,0%	50,8%	49,7%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,385 ^a	1	,535		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de ROP y el sexo ($p= 0.535$).

Se encontraron 11 pacientes con diagnóstico de prematuridad tardía y ROP(44%), 5 pacientes con diagnósticos de muy prematuros y con ROP (20%) y 9 de haber sido prematuros extremos y con diagnóstico de ROP. *Tabla 3.*

Tabla 3. Semanas de Gestación al Nacimiento y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

SDG AL NACIMIENTO			PRESENCIA	PRESENCIA	Total
			CON ROP	SIN ROP	
PREMATURO TARDIO	Recuento		11	93	104
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	44,0%	72,7%	68,0%
	MUY PREMATURO	Recuento	5	22	27
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	20,0%	17,2%	17,6%
	EXTREMADAMENTE PREMATURO	Recuento	9	13	22
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	36,0%	10,2%	14,4%
Total	Recuento	25	128	153	
	% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,335 ^a	2	,002

El presente estudio encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las semanas de gestación y la ROP ($p = 0.002$).

Se analizó el uso de metilxantinas (aminofilina, teofilina y cafeína) y la presencia de ROP. De los 25 pacientes con diagnóstico de ROP el 79% utilizó metilxantinas durante su hospitalización y 24% no utilizaron metilxantinas. *Tabla 4*

Tabla 4. Uso de metilxantina y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

		PRESENCIA DE ROP		Total	
		CON ROP	SIN ROP		
USO DE METILXANTINA	NO	Recuento	6	35	41
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	24,0%	27,3%	26,8%
	SI	Recuento	19	93	112
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	76,0%	72,7%	73,2%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,119 ^a	1	,730		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de metilxantinas y el diagnóstico de ROP ($p= 0.730$).

Se analizó de manera individual el uso de cada diferente metilxantina utilizada en este periodo de años. En relación al uso de cafeína y la ROP; 10 de los pacientes con diagnóstico de ROP utilizaron cafeína (40%). *Tabla 5*

Tabla 5. Uso de cafeína y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

USO DE CAFEINA	NO	Recuento	PRESENCIA DE ROP		Total
			CON ROP	SIN ROP	
			15	76	91
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	60,0%	59,4%	59,5%
	SI	Recuento	10	52	62
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	40,0%	40,6%	40,5%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,003 ^a	1	,954		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de cafeína y el diagnóstico de ROP ($p= 0.954$).

En cuanto al uso de aminofilina y el diagnóstico de ROP, el 48% (12 pacientes) utilizaron aminofilina y tuvieron diagnóstico de ROP.

Tabla 6. Uso de aminofilina y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

USO DE AMINOFILINA	NO	Recuento	PRESENCIA DE ROP		Total
			CON ROP	SIN ROP	
			13	72	85
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	52,0%	58,3%	55,6%
	SI	Recuento	12	56	68
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	48,0%	43,8%	44,4%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,153 ^a	1	,696		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de aminofilina y el diagnóstico de ROP ($p= 0.696$).

En relación al uso de teofilina y la ROP, 4 paciente utilizaron teofilina y tuvieron diagnóstico de ROP (16%) y 21 no utilizaron teofilina (84%). *Tabla 7*

Tabla 7. Uso de teofilina y relación con la Retinopatía del Prematuro.

		PRESENCIA DE ROP		Total	
		CON ROP	SIN ROP		
USO DE TEOFILINA	NO	Recuento	21	109	130
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	84,0%	85,2%	85,0%
	SI	Recuento	4	19	23
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	16,0%	14,8%	15,0%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,022 ^a	1	,882		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de aminofilina y el diagnóstico de ROP ($p= 0.882$).

La impregnación con metilxantinas (aminofilina, teofilina y cafeína) se utilizó en 15 de los pacientes con diagnóstico de ROP (60%) y a 10 pacientes con diagnóstico de ROP no se administró metilxantinas en impregnación. *Tabla 8*

Tabla 8. Impregnación con metilxantinas y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

			PRESENCIA DE ROP		Total
			CON ROP	SIN ROP	
IMPREGNACION CON METILXANTINA	NO	Recuento	10	68	78
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	40,0%	53,1%	51,0%
	SI	Recuento	15	60	75
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	60,0%	48,9%	49,0%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,442 ^a	1	,230		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de impregnación con metilxantinas y el diagnóstico de ROP ($p= 0.230$).

Se clasificó el tiempo de administración de metilxantinas en menor de dos semanas y mayor de dos semanas, encontrando diagnóstico de ROP en 8 pacientes que utilizaron metilxantinas por menos de dos semanas (32%) y en 17 que lo utilizaron por más de dos semanas (68%). *Tabla 9*

Tabla 9. Tiempo de uso de metilxantinas y su relación con la Retinopatía del Prematuro.

			PRESENCIA CON ROP	PRESENCIA SIN ROP	Total
TIEMPO DE USO DE METILXANTINA	MENOS DE DOS SEMANAS	Recuento	8	51	59
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	32,0%	39,8%	38,6%
	MAS DE DOS SEMANAS	Recuento	17	77	94
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	68,0%	60,2%	61,4%
Total		Recuento	25	128	153
		% dentro de PRESENCIA DE ROP	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

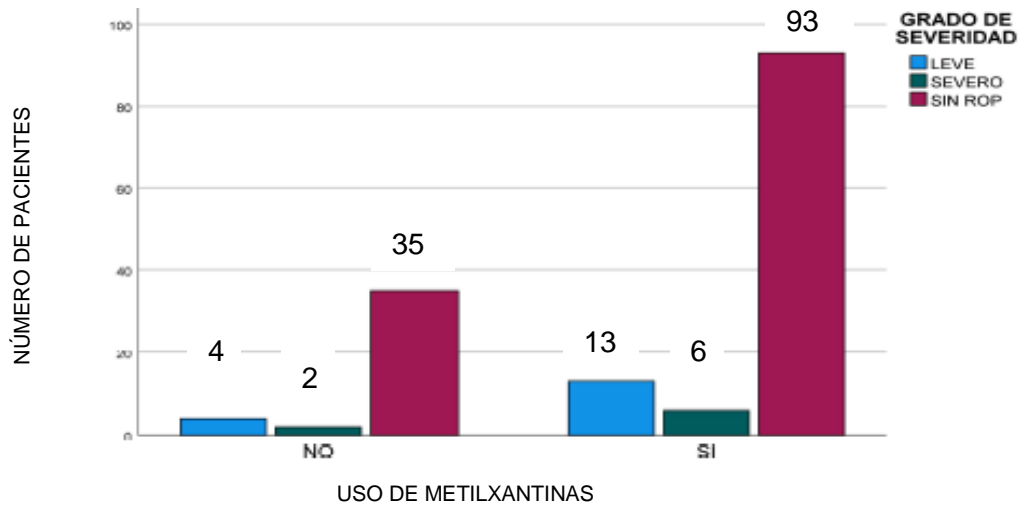
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.543 ^a	1	.461		

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de uso de metilxantinas y el diagnóstico de ROP ($p= 0.461$).

En relación al uso de metilxantinas y el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que de los 128 pacientes que no presentaron ROP el 72.7 % de los pacientes usaron alguna metilxantina durante su hospitalización vs el 27.3% que no usaron metilxantinas. El porcentaje de pacientes que presentaron ROP severo y su relación con el uso de las metilxantinas se presenta en la *gráfica 1*.

Gráfica 1. Uso de metilxantinas y su relación con el grado de severidad de Retinopatía del Prematuro.

USO DE METILXANTINA Y SU RELACION CON GRADO DE SEVERIDAD DE ROP



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,125 ^a	2	,939

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el uso de metilxantinas ($p= 0.939$).

El uso de cafeína y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que de los 128 pacientes que no presentaron ROP el 59.4 % de los pacientes no utilizaron cafeína durante su hospitalización vs el 40.5% que si utilizaron cafeína. El porcentaje de pacientes que presentaron ROP severo y su relación con el uso de cafeína, se presenta en la *tabla 10*.

Tabla 10. Uso de cafeína y su relación con el grado de severidad de Retinopatía del Prematuro.

			GRADO DE SEVERIDAD			Total
			LEVE	SEVERO	SIN ROP	
USO DE CAFEINA	NO	Recuento	11	4	76	91
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	64,7%	50,0%	59,4%	59,5%
	SI	Recuento	6	4	52	62
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	35,3%	50,0%	40,6%	40,5%
Total		Recuento	17	8	128	153
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,492 ^a	2	,782

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el uso de cafeína ($p= 0.782$).

El uso de aminofilina y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que de los 128 pacientes que no presentaron ROP el 56.3 % de los pacientes no utilizaron aminofilina durante su hospitalización vs el 43.8% que si utilizaron aminofilina. El porcentaje de pacientes que presentaron ROP severo y su relación con el uso de aminofilina, se presenta en la *tabla 11*.

Tabla 11. Uso de aminofilina y su relación con el grado de severidad de Retinopatía del Prematuro.

			GRADO DE SEVERIDAD		
			LEVE	SEVERO	SIN ROP
USO DE AMINOFILINA	NO	Recuento	9	4	72
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	52,0%	50,0%	56,3%
	SI	Recuento	8	4	56
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	47,1%	50,0%	43,8%
Total	Recuento	17	8	128	
	% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,172 ^a	2	,918

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el uso de aminofilina ($p= 0.918$).

El uso de teofilina y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que de los 128 pacientes que no presentaron ROP el 85.2 % de los pacientes no utilizaron teofilina durante su hospitalización vs el 14.8% que si utilizaron teofilina. El porcentaje de pacientes que presentaron ROP severo y su relación con el uso de teofilina, se presenta en la *tabla 12*.

Tabla 12. Uso de teofilina y su relación con el grado de severidad de Retinopatía del Prematuro.

			GRADO DE SEVERIDAD		
			LEVE	SEVERO	SIN ROP
USO DE TEOFILINA	NO	Recuento	15	6	109
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	88,2%	75,0%	85,2%
	SI	Recuento	2	2	19
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	11,8%	25,0%	14,8%
Total	Recuento	17	8	128	
	% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	

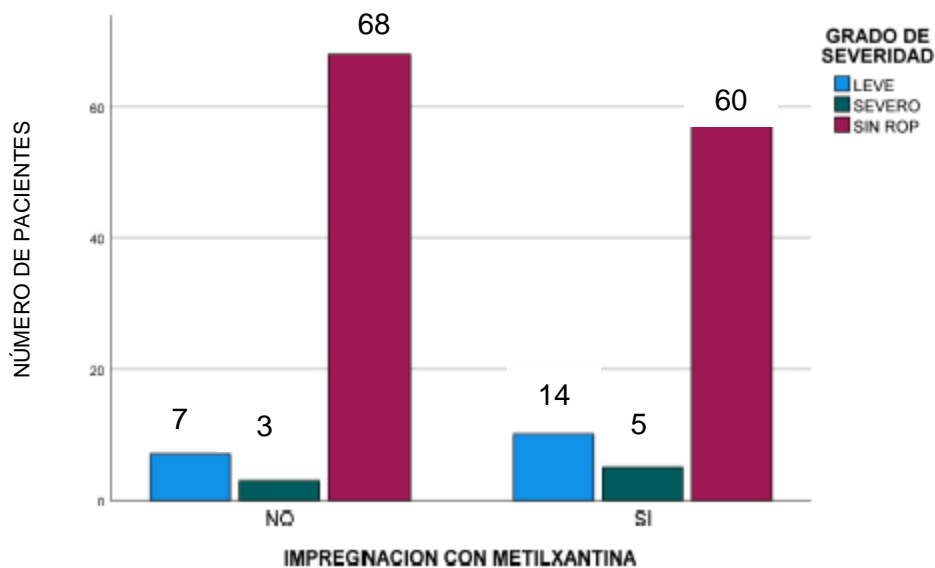
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,788 ^a	2	,681

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el uso de teofilina ($p= 0.681$).

Referente al uso de impregnación de metilxantinas y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que 3 pacientes en los que no se utilizó impregnación de metilxantina presentaron ROP en grado severo y 5 pacientes con ROP severo utilizaron impregnación con metilxantinas. El número de pacientes que presentaron ROP, su severidad y el uso de impregnación se muestra en la gráfica 2.

Gráfica 2. Impregnación con metilxantinas y su relación con la severidad de la Retinopatía del Prematuro.



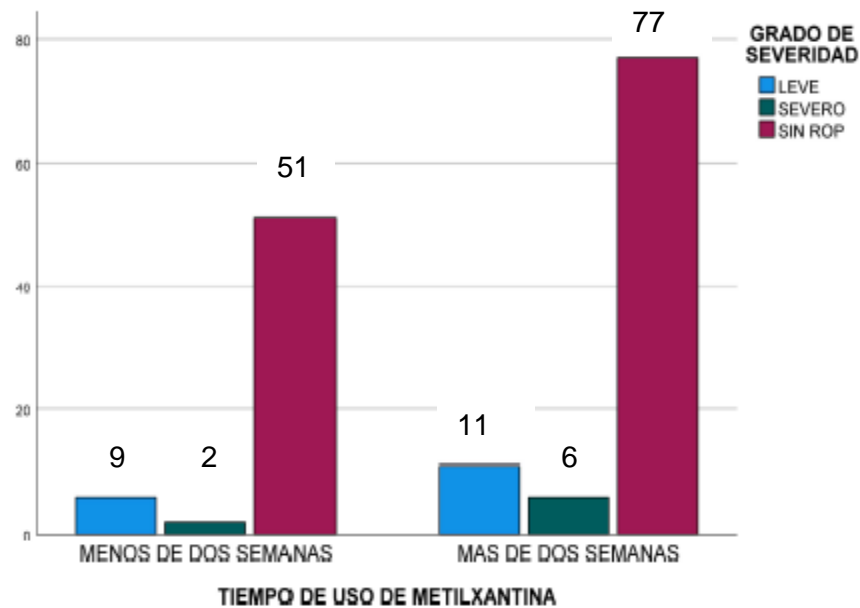
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,471 ^a	2	,479

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el uso de impregnación con metilxantinas ($p= 0.479$)

En cuanto al tiempo de uso de metilxantinas y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que 2 pacientes en los que no se utilizó metilxantina por más de 2 semanas presentaron ROP en grado severo y 6 pacientes con ROP severo utilizaron metilxantinas por más de dos semanas. El número de pacientes que presentaron ROP, su severidad y el tiempo de uso se muestra en la gráfica 3.

Gráfica 3. Tiempo de uso de metilxantinas y su relación con la severidad de la Retinopatía del Prematuro.



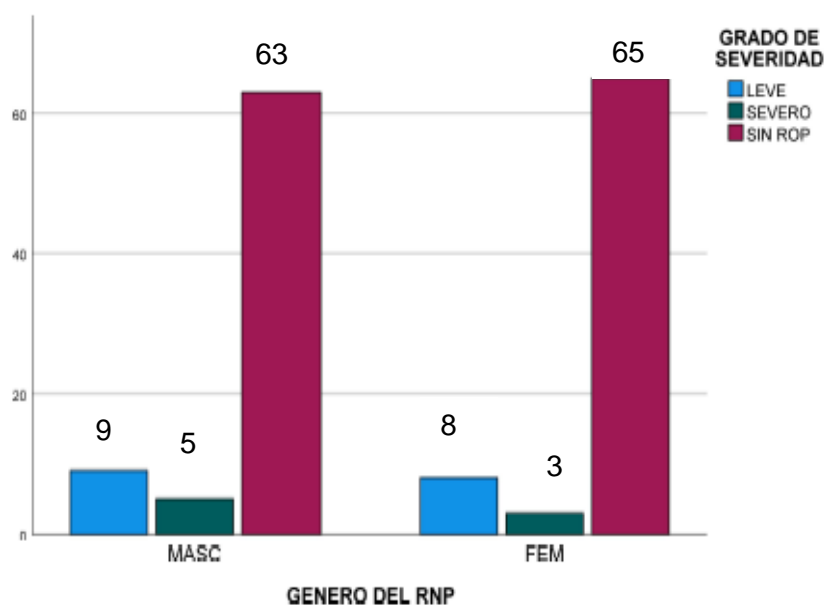
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,786 ^a	2	,675

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el tiempo de uso de metilxantinas ($p= 0.675$)

De igual manera, se estudió la relación entre el sexo y el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que 5 pacientes masculinos presentaron ROP en grado severo y 3 pacientes femeninos presentaron ROP severo. El número de pacientes que presentaron ROP, su severidad y el sexo se muestra en la gráfica 4.

Gráfica 4. Género y su relación con la severidad de la Retinopatía del Prematuro.



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,584 ^a	2	,747

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el sexo ($p= 0.747$)

En cuanto al peso al nacimiento y su relación con la severidad de la ROP, se encontró en el grupo de Bajo peso al nacer 4 pacientes con grado Leve vs 4 pacientes con grado severo. Se encontró con Muy bajo peso al nacer 7 pacientes con ROP leve vs 2 pacientes con ROP severo. En relación con Peso extremadamente bajo al nacimiento 17

con ROP leve y 8 pacientes con ROP severo. En la *tabla 13*, se muestra el número de pacientes y su relación con el peso al nacimiento y su grado de ROP.

Tabla 13. Peso al Nacimiento y su relación la severidad de la Retinopatía del Prematuro.

PESO AL NACIMIENTO	PAN		GRADO DE SEVERIDAD			Total
			LEVE	SEVERO	SIN ROP	
		Recuento	0	0	4	4
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	0,0%	0,0%	3,1%	2,6%
	BPN	Recuento	4	4	51	59
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	23,5%	50,0%	39,8%	38,6%
	MBPN	Recuento	7	2	47	56
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	41,2%	25,0%	36,7%	36,6%
	PEBN	Recuento	6	2	26	34
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	35,3%	25,0%	20,3%	22,2%
Total		Recuento	17	8	128	153
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,040 ^a	6	,671

El presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el peso al nacimiento ($p= 0.671$)

Se estudió la relación con las semanas de gestación al nacimiento y su relación con la severidad de ROP. En cuanto al grupo con prematurez tardía, se encontraron 7 pacientes con ROP leve y 4 con ROP grave. En los pacientes muy prematuros se encontró 3 pacientes con ROP leve y 2 con ROP severo. En el grupo de pacientes extremadamente prematuros se encontraron 7 pacientes con ROP leve y 8 con ROP severo. La tabla 14, señala el número de pacientes, el grupo de edad gestacional y su relación con el grado de

severidad de ROP.

Tabla 14. Semanas de gestación al nacimiento y su relación la severidad de la Retinopatía del Prematuro.

			LEVE	SEVERO	SIN ROP	Total
SDG AL NACIMIENTO	PREMATURO TARDIO	Recuento	7	4	93	104
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	41,2%	50,0%	72,7%	68,0%
	MUY PREMATURO	Recuento	3	2	22	27
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	17,6%	25,0%	17,2%	17,6%
	EXTREMADAMENTE PREMATURO	Recuento	7	2	13	22
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	41,2%	25,0%	10,2%	14,4%
Total		Recuento	17	8	128	153
		% dentro de GRADO DE SEVERIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,554 ^a	4	,009

El presente estudio encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y las semanas de gestación al nacimiento ($p= 0.009$)

DISCUSIÓN.

Han pasado casi 80 años desde que Theodore Lasater Terry reportó por primera vez los hallazgos histológicos de la Retinopatía del Prematuro y que posteriormente, Owens y Owens asociaron a lesiones que causaban ceguera en niños prematuros en Estados Unidos, que posteriormente se conocería como Retinopatía del Prematuro.¹⁶⁻¹⁷

La ROP, es la causa más común de ceguera infantil en muchos países clasificados como de ingresos medios como son los países de América Latina, de Europa del Este, Sudeste de Asia, y el Caribe. En América Latina, aproximadamente el 25% de la ceguera infantil es secundaria a ROP y aproximadamente 24,000 niños se ven afectados cada año. Se estima que el 60% de los niños que acuden a escuelas para invidentes padecieron ROP.²⁵

En el 2016, en Yucatán, se realizó un estudio en el Hospital de la amistad Corea-México de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal en RNP <34 SDG y peso <1,750 gramos al nacimiento, así como RN > 34 SDG y >1,750 gramos que a criterio del médico contaban con factores de riesgo para ROP; en total se estudiaron 143 pacientes durante 9 años, con una incidencia de 20.2% de ROP severa la cual requiere tratamiento y tiene alto riesgo de ceguera. En nuestro caso, se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico y transversal, durante un periodo comprendido entre enero de 2015 a diciembre de 2019. Se revisaron 426 expedientes electrónicos de recién nacidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE de los cuales, 135 expedientes corresponden a recién nacidos de término y 264 a recién nacidos prematuros; de estos últimos sólo 153 cumplieron con los criterios para formar parte del estudio. En la presente investigación encontramos 25 pacientes con Retinopatía del Prematuro, lo cual corresponde a una incidencia del 9.46 % de los recién nacidos prematuros nacidos en el CMN 20 de noviembre del ISSSTE.²⁶

En México, se establece la vigilancia de dicha enfermedad 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, mismos que en nuestro hospital son llevados a cabo en conjunto con el servicio de Retina - Oftalmología gracias al cual se logró identificar a 17 pacientes que presentaron ROP leve y 8 pacientes con ROP severo.

6-8

En nuestro país, el lineamiento técnico para el manejo de ROP establece los criterios para tamizar a los recién nacidos y son: 1) todos los RN pretérmino con menos o igual de 34 semanas de gestación y/o menos de 1,750 gramos de peso al nacer, 2) RN pretérmino mayores o igual de 1,750 gramos de peso al nacer y menor a 34 semanas de gestación que hubieran recibido oxígeno suplementario a criterio del médico tratante y 3) RN pretérmino que tengan factores asociados a criterio del médico tratante por lo que nuestro estudio decidió tomar como factores a estudiar la edad gestacional, el peso al nacimiento y el sexo.⁶⁻⁸

La literatura marca como factores de riesgo claramente establecidos para Retinopatía la Prematuridad (edades gestacionales de 24 – 27 SDG), el PNEB, el uso de oxígeno, el sexo masculino y la raza caucásica.²⁸

De los 25 recién nacidos prematuros con diagnóstico de ROP, 8 presentaron peso bajo al nacimiento (32 %), 9 tuvieron muy bajo peso al nacimiento (36%) y 8 paciente nacieron con peso extremadamente bajo (32 %). Ningún paciente con diagnóstico de ROP presentó peso adecuado al Nacimiento, por lo que el presente estudio no muestra diferencia estadísticamente significativa entre el diagnóstico de ROP y el peso adecuado al nacimiento ($p = 0.493$).

De los 153, recién nacidos prematuros 77 corresponden al sexo masculino, y de ellos 14 presentaron retinopatía del prematuro. Se encontraron 76 recién nacidas del género femenino y de las cuales 11 cursaron con diagnóstico de ROP, por lo que no

encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de ROP y el sexo ($p=0.535$).

Únicamente se reporta diferencia estadísticamente significativa en relación a las semanas de gestación ya que se encontraron 11 pacientes con diagnóstico de prematuridad tardía y ROP (44%), 5 pacientes con diagnósticos de muy prematuros y con ROP (20%) y 9 de haber sido prematuros extremos y con diagnóstico de ROP. El presente estudio encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y las semanas de gestación al nacimiento ($p=0.009$)

Actualmente, los avances en la atención neonatal han permitido un incremento en el número de prematuros que sobreviven en comparación al pasado. La ventilación mecánica en los recién nacidos prematuros puede asociarse con resultados pulmonares y extrapulmonares negativos graves, como la displasia broncopulmonar (DBP), la ROP, deterioro neurológico grave, apneas y muerte.⁹

Como se ha descrito la ROP, tiene una asociación significativa con el abuso de oxígeno suplementario. Por lo anterior, se ha planteado que una menor duración de la presión positiva en las vías respiratorias y el oxígeno suplementario en los recién nacidos prematuros, lograría disminuir los efectos del oxígeno sobre la retina de los RN prematuros. Dicho efecto se ha visto que se obtiene con la administración de metilxantinas, puesto que estas se encargan de: 1) estimulación del centro respiratorio en la médula; 2) mayor sensibilidad al dióxido de carbono; 3) aumento del tono del músculo esquelético; 4) contractilidad diafragmática mejorada; 5) aumento de la ventilación/minuto; 6) aumento de la tasa metabólica; y 7) aumento del consumo de oxígeno. Por lo cual, se decidió estudiar el efecto de las metilxantinas (aminofilina, teofilina y cafeína) sobre la ROP.⁹

Se analizó el uso de metilxantinas (aminofilina, teofilina y cafeína) y la presencia de ROP. De los 25 pacientes con diagnóstico de ROP el 79% utilizó metilxantinas durante su hospitalización y 24% no utilizaron metilxantinas. El presente estudio no encontró

diferencia estadísticamente significativa entre el uso de metilxantinas y el diagnóstico de ROP ($p= 0.730$). De igual manera, se estudió de manera individualizada cada una de las metilxantinas. En cuanto al uso de aminofilina y el diagnóstico de ROP, el 48% (12 pacientes) utilizaron aminofilina y tuvieron diagnóstico de ROP ($p= 0.69$); teofilina y la ROP, 4 paciente utilizaron teofilina y tuvieron diagnóstico de ROP (16%) y 21 no utilizaron teofilina (84%) ($p = 0.88$).

El ensayo Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) encontró que la cafeína, una droga de la familia de las metilxantinas, también fue beneficiosa para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), mejorar el resultado del neurodesarrollo a largo plazo y reducir la incidencia de ROP grave.

En dicho estudio, se encontró que la a frecuencia general de retinopatía del prematuro no difirió significativamente entre los dos grupos, pero un análisis post hoc mostró que la enfermedad ocular grave era menos común en los bebés asignados a la cafeína. Sin embargo, el presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de cafeína y el diagnóstico de ROP ($p = 0.954$), esto podría deberse a que nuestro estudio únicamente incluyo un total de 264 recién nacidos vs el estudio CAP que estudió a 2,006 bebés que pesaban entre 500 y 1,250 g al nacer, teniendo una mayor población de estudio que la nuestra.¹⁰

Se decidió estudiar la relación entre la impregnación con metilxantinas (aminofilina, teofilina y cafeína) se utilizó en 15 de los pacientes con diagnóstico de ROP (60%) y a 10 pacientes con diagnóstico de ROP no se administró metilxantinas en impregnación; sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.23$).

De igual manera, se clasificó el tiempo de administración de metilxantinas en menor

de dos semanas y mayor de dos semanas, encontrando diagnóstico de ROP en 8 pacientes que utilizaron metilxantinas por menos de dos semanas (32%) y en 17 que lo utilizaron por más de dos semanas (68%), sin ser estadísticamente significativa (0.46).

En un ensayo realizado por Hesham, Nehad y colaboradores se observó que las tasas de detección de ROP no difirieron significativamente entre los grupos que recibieron cafeína y los que no la recibieron, sin embargo, menos niños en el grupo de cafeína exhibieron ROP severa en comparación con el grupo control. Sin embargo, en nuestro estudio el uso de cafeína y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que de los 128 pacientes que no presentaron ROP el 59.4 % de los pacientes no utilizaron cafeína durante su hospitalización vs el 40.5% que si utilizaron cafeína con un $p = 0.782$. El uso de aminofilina y su relación con el grado de severidad de la Retinopatía del Prematuro, se encontró que de los 128 pacientes que no presentaron ROP el 56.3 % de los pacientes no utilizaron aminofilina durante su hospitalización vs el 43.8% que, si utilizaron aminofilina, con una $p = 0.91$, el presente estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de severidad de ROP y el uso de teofilina $p = 0.681$. Lo anterior, probablemente se deba a que en el estudio de Hesham, se utilizó cafeína de manera tópica y el número de pacientes fue menor a nuestro estudio.

Los niños con secuelas de ROP pueden cursar con manifestaciones oftalmológicas graves hasta llegar a la ceguera. Es indispensable que los médicos pediatras y neonatólogos tengan en cuenta la existencia de las alternativas que pudieran disminuir el riesgo de presentar ROP o disminuir el grado de severidad. El presente trabajo de investigación pretendió conocer si existe relación al uso de metilxantinas con la gravedad de la ROP y de esta manera tener alternativas para disminuir las complicaciones que pudiera presentar los recién nacidos prematuros.

En nuestro país no existen investigaciones sobre la relación del uso de metilxantinas con la severidad de la ROP, por lo que el presente estudio pudiera servir como antecedentes para establecer el protocolo para la prevención de esta enfermedad y que dichos pacientes con ROP no tengan alteraciones y retraso en el neurodesarrollo.

CONCLUSIONES:

- Se encontró únicamente relación estadísticamente significativa en cuanto a ROP y edad gestacional.
- El presente estudio señala que no existe relación entre el uso de metilxantinas (cafeína, aminofilina y teofilina), tiempo de uso, impregnación y el desarrollo de ROP y su severidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Alda E, Lomuto C, Benítez A, Bouzas L, Brussa M, Cattaino A, et al. Resultados del Programa Nacional de Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro en Argentina (2004-2016). Arch Argent. Pediatr. 2018; 116(6): 386-393.
3. Detección oportuna de alteraciones visuales en el recién nacido y lactante en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 17 de marzo de 2016.
4. Yang CY, Lien R, Yang PH, Chu SM, Hsu JF, Fu RH, Chiang MC. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in north Taiwan. Pediatr Neonatal. 2011; 52: 321-326.
5. Lorenzo- Hernández LM. Prevalencia de retinopatía del prematuro en América Latina y el caribe. Revisión sistemática de la literatura. Tesis. UNAM. México 2020.
6. Lineamiento técnico. Manejo de la retinopatía del recién nacido prematuro. México. Secretaría de Salud, 2007.
7. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy of prematurity Study, structural finding at age 2 years. Br J Ophthalmol 2006; 90: 8379-1382
8. Larsson EK, Holmstrom GE. Development of astigmatism and

anisometropia in preterm children during the first 10 years of life: a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 1608-1614.

9. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020; 6(1):00330-2019.

10. Dobson NR, Hunt CE. Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. *Pediatr Res*. 2018;84(3):333-340.

11. Kesavan K, Frank P, Cordero DM, Benharash P, Harper RM. Neuromodulation of Limb Proprioceptive Afferents Decreases Apnea of Prematurity and Accompanying Intermittent Hypoxia and Bradycardia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157349

12. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Intervenciones farmacológicas para la prevención y el tratamiento de la retinopatía del prematuro. *Semin Perinatol*. 2016; 40 (3): 189-202.

13. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-1902.

14 ClinicalTrials.gov: NCT02344225 . Intervención farmacológica sinérgica para la prevención de la ROP (estudio SPIPROP) (SPIPROP), May 2020, D: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02344225>

15. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud. 2015.

16. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. A Preliminary report. *Am J*

Ophthalmol. 1942, 25 (2): 203-204.

12. Owens W, Owens E. Retrolental fibroplasia in premature infants. Am J Ophthalmol. 1949; 32(1):1-21.

17. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture. Am J Ophthalmol. 1966; 62: 412-435.

18. Patz A. I. Studies on retinal neovascularization Frieden Wald Lecture Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1980, 19 (10):1133-1138

19. Toussaint D, Kuwabara T, Cogan D G. Retinal vascular patterns. II. Human retinal vessels studied in three dimensions. Arch Ophthalmol .1961;65:575-81

20. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. Am J Ophthalmol. 2006; 142: 46-59.

21. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogénesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36: 1201–1214.

22. Pierce EA, Avery RI, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/ vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. Proc Natl Acad Sci.1995; 92: 905– 909.

23. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Carlsson B, Niklasson A, et al: Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth.

Pediatrics. 2003; 112: 1016– 1020.

24. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engstrom E, Hard AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2006; 124: 1711-1718

25. Bouzasa L, Bauera G, NovaliaL, Dilgera A, Galinaa L, Falbob J, et al. La retinopatía del prematuro en el siglo XXI en un país en desarrollo: una urgencia que debe ser resuelta. An Pediatr (Barc). 2007;66(6):551-8

26- Cauich-Aragón L, De la Fuente-Torres M, Sánchez-Buenfil E, Farías-Cid R. Caracterización epidemiológica de la retinopatía del en el Hospital de la Amistad Corea- México. Período 2005 a 2014. Perinatol Reprod Hum. 2017; 31(1):21-27.

27- Zepeda-Romero C, Claire G. Limitations in ROP Programs in Units in Five States in México. Biomed Res Int. 2015; 2015 (712624):1-8.

28. 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.

29. Zamorano J, Salgado M, Velásquez V. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. Gaceta de México. 2012; 148 (1):19-25.

30. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7): 991-999.

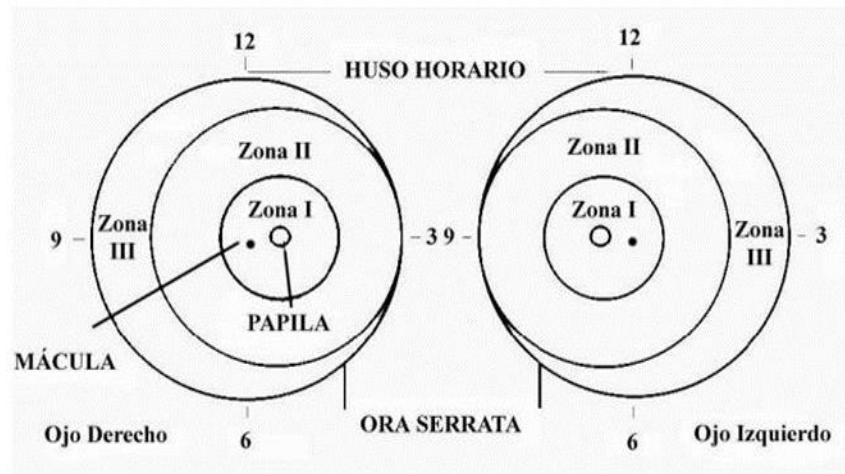
31. Hellström A, Smith L, Dammam O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013; 26;382(9902):1445-1457.
32. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP). Buenos Aires. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. 2016.
33. Recomendaciones de la AAP (Screening examination of premature infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006; 117(2): 572-576)
34. Shah P, Prabhu V, Karandikar S, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016; 5(1):35-46.
35. Wu W, Kuo H, Yeh P, Yang C, Lai C, Chen S. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):150-158.
36. Bakri S, Snyder M, Reide J, Pulido J, Mohamed K, Ravinder J. Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (lucentis). *Ophthalmology*. 2007, 114 (12): 2179 - 2182.
- 37.- Chan-Ling T, Gole G, Quinn G, Adamson S, Darlow B. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 62 (1):77-119.
38. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016;109(4):369-376. doi:10.1159/000444901

39. Kuzemko JA, Paala, J. Ataques apneicos en el recién nacido tratado con aminofilina. *Arco. Dis. Child.* 1973; 48 : 404–406.
40. Uauy R, Shapiro DL, Smith B, Warshaw, JB Tratamiento de la apnea severa en prematuros con teofilina administrada por vía oral. *Pediatrics.* 1975; 55 : 595-598.
41. Rigatto, H., Desai, U., Leahy, F., Kalapesi, Z. & Cates, D. El efecto del 2% de CO₂, 100% de O₂, teofilina y 15% de O₂ en el "impulso inspiratorio" y la sincronización "efectiva" en recién nacidos prematuros. *Hum temprano. Dev.* 1981; 5: 63-70.
42. Tey SL, Lee WT, Lee PL, Lu CC, Chen HL. Neurodevelopmental Outcomes in Very Low Birth Weight Infants Using Aminophylline for the Treatment of Apnea. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(1):41-46.
43. Di Fiore, JM y col. Una mayor incidencia de episodios hipoxémicos intermitentes se asocia con retinopatía grave del prematuro. *J. Pediatr.* 2010; 157: 69–73.
44. Rhein, LM y col. Efectos de la cafeína sobre la hipoxia intermitente en bebés nacidos prematuramente: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 250-257.
45. Chen, JF y col. Receptores de adenosina y cafeína en la retinopatía del prematuro. *Mol. Áspid. Medicina.* 2017; 55: 118-125.
46. Aranda, JV y col. Sinergismo farmacológico de ketorolaco ocular y citrato de cafeína sistémico en la retinopatía inducida por oxígeno en ratas. *Pediatr. Res.* 2019; 80: 554–565.

47. Varma SD, Hegde KR, Kovtun S. Estrés oxidativo en la lente in vivo: efecto inhibitor de la cafeína. Un informe preliminar. *Mol Vis.* 2010; 16: 501-5.
48. Hesham Abdel-Hady, Nehad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, Islam Nou. Terapia con cafeína en recién nacidos prematuros. *World J Clin Pediatr.* 2015; 4 (4): 81-93.
49. Zhang S, Zhou R, Li B y col. La cafeína protege preferentemente contra la retinopatía inducida por oxígeno. *Revista FASEB: Publicación oficial de la Federación de Sociedades Americanas de Biología Experimental.* 2017; 31 (8): 3334-3348.
50. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: Implication for screening programs. *Pediatrics.* 2005; 115: e518–e525
51. World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood. Low Birth Weight: a Tabulation of Available Data. WHO/MCH/92.2. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
52. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012; 307(3):275-282.
53. WMA. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General; 2008.

ANEXO1.

ZONAS DE LA RETINA. TOMADO DE: HELLSTRÖM A, SMITH L & DAMMAM O.
RETINOPATHY OF PREMATURITY. SEMINAR. LANCET. 2013.



ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

EFFECTO DE LAS METILXANTINAS SOBRE LA
RETINOPATIA DEL PREMATURO EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE

Fecha de recolección: _____

Género: Masculino () Femenino () Indiferenciado ()

Edad gestacional: _____ semanas

Prematuro: SI () NO ()

Extremadamente prematuro ()

Muy prematuro ()

Prematuro tardío ()

Peso al nacer: _____ gramos.

Bajo peso de nacimiento ()

Muy bajo peso de nacimiento ()

Peso extremadamente bajo ()

Diagnóstico de ROP:

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
GRADO/ESTADIO 0		
GRADO/ESTADIO 1		
GRADO/ESTADIO 2		
GRADO/ESTADIO 3		
GRADO/ESTADIO 4		
GRADO/ESTADIO 5		
*ENFERMEDAD PLUS		

Hubo complicación: Si () No () Cual:

USO DE METILXANTINA: SI () NO ()

ESPECIQUE:

CAFEÍNA: ()

AMINOFILINA: ()

TEOFILINA : ()

DOSIS DE IMPREGNACIÓN: SI () NO ()

TIEMPO DE USO DE METILXANTINA: < 14 DIAS () > 14 DIAS ()

Dr. Irving Israel Lara Romero

Residente de 5to Año de la Subespecialidad de Neonatología

CMN 20 de Noviembre ISSSTE