



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

“INCREMENTO DE PESO EN EL RECIEN NACIDO PREMATURO COMO FACTOR PROTECTOR
PARA EL DESARROLLO DE LA RETINOPATÍA”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

BLANCA VIANEY VÉLEZ RANGEL

ASESORES

M.C. ESP. SUB. ROBERTO ARIZMENDI VILLANUEVA
PROFESOR DE LA SUB ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

MED. ESP. SUB AURORA CASARRUBIAS BETANCOURT
MEDICO NEONATÓLOGO
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL

DRA. JUDITH ESPINOZA NAVARRO
ASESORA CLÍNICA

M. C. DRA. NEYDI OSNAYA ROMERO
ASESORA METODOLÓGICA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023



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.

II. AUTORIZACIONES

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

“INCREMENTO DE PESO EN EL RECIEN NACIDO PREMATURO COMO FACTOR PROTECTOR PARA EL DESARROLLO DE LA RETINOPATÍA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA, SUSTENTA:

BLANCA VIANEY VÉLEZ RANGEL

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DR. BLAS ESCALONA GARCIA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

DR ROBERTO ARIZMENDI VILLANUEVA
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE
NEONATOLOGÍA

DRA. AURORA CASARRUBIAS BETANCOURT
ASESORA CLINICA DEL PROYECTO TERMINAL

DRA. NEYDI OSNAYA ROMERO
ASESORA METODOLÓGICA

III. DEDICATORIA:

Me gustaría agradecer a mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional, quienes son mi mayor motor de vida, por creer en mi desde el primer momento cuando les conté de este sueño tan grande, por siempre hacerme sentir que era capaz de lograr todo lo que me propusiera en la vida, sin importar lo difícil que fuera, todos los obstáculos que tuviera que superar y las adversidades que se presentaran; de igual manera a mis profesores y asesores, por cada una de sus enseñanzas, por no descansar ni un solo momento para compartir conmigo todos sus conocimientos, experiencias y sacrificar su tiempo con tal de que aprendiéramos sobre lo hermosa que es la Neonatología, pero sobre todo gracias por enseñarnos a ser mejores seres humanos, ya que el ser un buen médico sub especialista implica ser un excelente ser humano y tener mayor empatía con los niños, por todas las llamadas de atención, en donde aprendí lo que es la disciplina, dedicación, responsabilidad y el amor por tu profesión; no menos importante agradezco a todos mis amigos sin quienes este camino jamás habría sido lo mismo, gracias por todas las alegrías, agradezco todo el cariño y el apoyo que recibí cada día de ustedes, soy la persona más afortunada, ya que no solo me llevo la mejor experiencia en mi vida profesional, si no también personal, conservaré para siempre excelentes amigos en mi corazón, no sería el mismo médico especialista sin todo su amor.

IV. INDICE

VI.	MARCO TEÓRICO.....	8
	a) Introducción.....	8
	b) Antecedentes.....	9
	c) Prematurez y retinopatía en el mundo.....	13
	d) Etiopatogenia de la retinopatía del prematuro.....	16
	e) Factores de riesgo de ROP.....	17
	f) Clasificación.....	18
	g) Cribado para ROP.....	21
	h) Tratamiento.....	22
	i) Modalidades de tratamiento.....	22
VII.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
VIII.	JUSTIFICACIÓN.....	25
IX.	OBJETIVOS.....	26
	a. Objetivo general.....	26
	b. Objetivos específicos.....	26
X.	HIPÓTESIS.....	27
	a. De trabajo:.....	27
	b. Nula:.....	27
XI.	MATERIAL Y MÉTODO.....	27
	a. Tipo de estudio.....	27
	b. Población.....	27
	c. Procedimiento para la monitorización de la ganancia de peso.....	28
	d. Operacionalización de Variables.....	29
	e. Recolección de datos.....	30
	f. Diseño estadístico.....	31

g.	Consideraciones éticas y bioéticas	32
h.	Recursos financieros.....	32
i.	Recursos humanos	32
XII.	RESULTADOS.....	34
XIII.	DISCUSIÓN.....	44
XIV.	CONCLUSIONES	48
XV.	REFERENCIAS	49
XVI.	ANEXOS.....	53

V. RESUMEN

Antecedentes: La retinopatía del prematuro (ROP) es un trastorno proliferativo el cual se asocia con el 14% de los casos de ceguera. En gran parte de los casos la ROP remite, no obstante, su incidencia y pronóstico varía según las medidas terapéuticas utilizadas durante el abordaje. Para ello se debe consolidar durante la atención clínica del prematuro con factores de riesgo la detección y evaluación oportuna de la ROP. En la literatura se ha señalado factores como la edad gestacional, ganancia de peso durante los primeros 40 días de vida y el peso al nacer como factores predictores del problema.

Objetivo: Conocer el efecto de la ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas sobre la ROP como factor protector en recién nacidos prematuros del Hospital de la Mujer.

Material y Métodos: Estudio transversal, retrospectivo y observacional; analítico y comparativo. Se consideró a todos los neonatos con edad gestacional <34 semanas, de los cuales hayan pasado hospitalizados por al menos 40 días con monitoreo del área de oftalmología y neonatología durante la estancia hospitalaria, con evaluaciones de peso diarias o por intervalos de 10 – 19, 20 – 29 y 30 a 39 días. Posterior a ello, se dividió a la población de acuerdo al estadio de ROP y si la ganancia de peso día fue ≥ 14 g día o ≤ 13 g día. Para el análisis estadístico se consideró un resultado de $P \leq 0.05$ como significativo. Los datos cualitativos se expresan en números y porcentajes, los datos cuantitativos en medias y desviación estándar.

Resultados: la muestra obtenida fueron 94 neonatos de los cuales 36 presentaron un diagnóstico de ROP en alguno de sus estadios. La población mostró una edad gestacional de 30.29 ± 2.35 y un peso al nacer de $1,156.60 \pm 244.40$ g. el estadio de ROP I fue el que presentó mayor número de pacientes con ROP con $n=30$ (31.9%). La ganancia de peso día en el grupo de ROP mostraron 10.38 ± 12.41 g, mientras que el grupo sin ROP presentó una media de 10.94 ± 4.89 , que mostró una $p: 0.785$. Al realizar un subanálisis debido a que $n=12$ (12.7%) de los neonatos remitieron a ROP, se buscó las diferencias en sus ganancias de pesos el grupo positivo a ROP posterior al seguimiento mostró una ganancia de peso/día 9.53 ± 14.45 vs sin ROP 12.50 ± 4.06 con una $p: 0.276$. Los únicos datos que mostraron una relación significativa fue el número de días con nutrición parenteral, peso al nacer y edad gestacional ($p < 0.05$).

Conclusión: la ganancia de peso es independiente al diagnóstico de ROP durante la estancia hospitalaria, puesto que a pesar de mostrar un menor valor en la ganancia de peso de los infantes con ROP vs los que lograron resolver no alcanzó valores significativos con medias de 9.53 ± 14.45 vs sin ROP 12.50 ± 4.06 con una $p: 0.276$.

Palabras clave: retinopatía del prematuro, ganancia de peso/día, peso al nacer, edad gestacional

V. ABSTRACT

Background: Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative disorder which is associated with 14% of blindness cases. In most cases, ROP subsides, however, its incidence and prognosis vary according to the therapeutic measures used during the approach. To this end, the timely detection and evaluation of ROP must be consolidated during the clinical care of premature infants with risk factors. In the literature, factors such as gestational age, weight gain during the first 40 days of life, and birth weight have been pointed out as predictors of the problem.

Objective: To know the effect of postnatal weight gain in the first 4 weeks on ROP as a protective factor in premature newborns at the Hospital de la Mujer.

Material and Methods: Cross-sectional, retrospective and observational study; analytical and comparative. All neonates with gestational age >34 weeks were considered, of whom have spent at least 40 days hospitalized with monitoring by the ophthalmology and neonatology area during the hospital stay, with daily weight evaluations or at intervals of 10-19, 20 – 29 and 30 to 39 days. After that, the population was divided according to the ROP stage and the gain if their weight gain per day was $\geq 14\text{g}$ per day or $\leq 13\text{g}$ per day. For statistical analysis, a result of $P \leq 0.05$ was considered significant. Qualitative data are expressed in numbers and percentages and quantitative data in means and standard deviation.

Results: the analyzed population comprised 94 neonates of which 36 presented a diagnosis of ROP in any of its stages. The population showed a gestational age of 30.29 ± 2.35 and a birth weight of $1,156.60 \pm 244.40$ g. ROP stage I was the one with the highest number of patients with ROP with $n=30$ (31.9%). The daily weight gain in the ROP group showed 10.38 ± 12.41 g, while the group without ROP presented a mean of 10.94 ± 4.89 , which showed a $p: 0.785$. When performing a sub-analysis because $n=12$ (12.7%) of the neonates remitted to ROP, the differences in their weight gains were sought. The ROP-positive group after follow-up showed a weight gain/day of 9.53 ± 14.45 vs. ROP 12.50 ± 4.06 with a $p: 0.276$. The only data that showed a significant relationship was the number of days with parenteral nutrition, birth weight, and gestational age ($p<0.05$).

Conclusion: the weight gain is independent of the diagnosis of ROP during the hospital stay, since despite showing a lower value in the weight gain of infants with ROP vs those who managed to resolve it, it did not reach significant values with means of 9.53 ± 14.45 vs without ROP 12.50 ± 4.06 with a $p: 0.276$.

Keywords: retinopathy of prematurity, weight gain/day, birth weight, gestational age

VI. MARCO TEÓRICO

a) Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es un trastorno vaso proliferativo de la retina que ocurre en esta población. El aumento en la sobrevivencia de estos pacientes, en las últimas décadas, ha convertido a la retinopatía en la principal causa de ceguera infantil prevenible en todo el mundo^{1,2,3}. La búsqueda de una prueba para detectar a los bebés que requieran tratamiento, de forma más sencilla, realizada dentro de unas pocas semanas después del nacimiento por un oftalmólogo puede ayudarnos a filtrar a todos los recién nacidos que no requieran tratamiento y de esta manera evitar mayor cantidad de revisiones de fondo de ojo¹.

Los programas actuales de tamizaje de la ROP se basan en dos parámetros al nacimiento: la edad gestacional (EG) y/o el peso al nacer (PN), sin tomar en cuenta los factores postnatales, y si bien se reporta una alta sensibilidad para detección de la ROP en pacientes de peso bajo al nacimiento o prematuridad extrema, no contemplan a pacientes de mayor edad gestacional o de peso alto para su edad gestacional al nacimiento, lo que conlleva pérdidas en la detección oportuna. Se demostró también por Zepeda Romero en el año 2012, que los programas que incluyen solo las condiciones al nacimiento tienen una baja especificidad para predecir qué pacientes corren el riesgo de padecer ROP grave y conducen a una sobre valoración de pacientes recién nacidos, sometidos no solo a repetidos exámenes oculares dolorosos y estresantes, sino que también genera una pérdida económica por el derroche de los recursos médicos y materiales.²

Los avances en el entendimiento de la patogénesis de la retinopatía han llevado al desarrollo de modelos predictivos que incluyen un aumento de peso postnatal lento como predictor de ésta. La baja ganancia de peso postnatal es un supuesto indicador de los niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina 1 en suero (IGF-1), lo que resulta en un *pobre desempeño del* factor de crecimiento endotelial vascular, y conduce al desarrollo de ROP³. Es por ello que, ante la búsqueda de un método de tamizaje más eficaz para la detección oportuna de esta patología, se han intentado varios sistemas de puntuación neonatal. *Existen varios* Los modelos predictivos que incorporan *la ganancia* de peso postnatal, *el primero desarrollado fue el WINROP (describir las iniciales)*, y posteriormente se describieron algunos más que incorporan diferentes variables o

puntos de corte como por ejemplo ROP prematuros que necesitan transfusión (PINT ROP), ROPScore, Children's Hospital of Philadelphia ROP (CHOP ROP), y Colorado ROP (CO-ROP), estos programas predictivos los cuales han reportado alta sensibilidad para predecir una ROP severa con grandes disminuciones potenciales en el número de recién nacidos que requirieron exámenes, pero aun con pocos estudios que los avalen^{3,4}.

b) Antecedentes

Históricamente, las pautas de detección de la retinopatía de la prematurez han utilizado dos factores de riesgo, considerados como los más importantes: la edad gestacional y el peso al nacimiento, sin tomar en cuenta los factores postnatales. Estos criterios tienen baja especificidad para predecir qué recién nacidos corren el riesgo de padecer retinopatía grave, ya que solo del 5% al 10% de los recién nacidos examinados requieren tratamiento, y además de someter a muchos de ellos, los cuales nunca desarrollarán esta patología, a repetidos exámenes oculares dolorosos y estresantes, se realizan muchos más exámenes de los necesarios, haciendo un derroche de los recursos médicos y materiales. En cambio, se corre el riesgo de no incluir a los recién nacidos con mayor edad y peso, evitando así realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos².

Por lo que, en recientes años, los avances en el conocimiento de la patogénesis de la ROP han develado nuevas vías de investigación para establecer un mejor y confiable método de cribado para la detección de retinopatía de la prematurez. Las investigaciones que más auge han tenido son aquellas en las que se consideran el peso postnatal: *la ganancia de peso postnatal* lenta es un *indicador o marcador* de los niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina 1 en suero (IGF-1), *este factor de crecimiento somático actúa a nivel retiniano como facilitador del factor de crecimiento endotelial vascular en el proceso de vascularización retiniana. En los pacientes deficientes de IGF1, los niveles de VEGF se elevan de forma ineficiente* conduciendo al desarrollo de ROP. Por lo que se han propuesto como factores predictivos como: la ganancia de peso postnatal, los niveles séricos de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y los cambios en la vascularización de la retina durante el seguimiento y atención del paciente a partir de la detección de ROP³.

La proporción de la *ganancia de peso* se define como el peso a las seis semanas de vida menos el peso al nacer dividido por el peso al nacer. La baja proporción de *ganancia de peso, es decir, un*

aumento inferior al 50% en las primeras seis semanas de vida, se considera por sí mismos un mejor indicador comparado con el peso al nacer y a la edad gestacional como tamizaje de ROP grave. Para desarrollar un modelo de predicción clínica eficiente, Binenbaum et al en el año 2018, encontró que un modelo de aumento de peso por edad gestacional y peso al nacer podría reducir la necesidad de exámenes en un 30% en una cohorte de alto riesgo³, al tiempo que identifica a todos los recién nacidos que requieren terapia con láser.

El algoritmo WINROP fue desarrollado por Löfqvist et al en el 2009, para detectar a los pacientes en riesgo de desarrollar ROP severa, el cual se basa en la medición semanal del peso corporal y el nivel sérico de IGF-1 desde el nacimiento hasta la edad pos concepcional de 36 semanas⁵. En su primer estudio prospectivo, el algoritmo pudo identificar a todos los neonatos diagnosticados con ROP severa. Desde entonces, ha sido validado en diferentes cohortes de diversos países con una sensibilidad que varía del 85% al 100%. Estos estudios han validado el algoritmo como una herramienta útil de detección, que se puede utilizar para centrar la atención en aquellos con alto riesgo de ROP. Incluso se descubrió que funciona bien utilizando solo el peso, permitiendo omitir el análisis y la toma de muestras de sangre¹.

El algoritmo de Löfqvist et al se basó en estudios preclínicos donde se detectó que a partir del 3er trimestre de gestación los niveles de IGF-1 aumentan de forma significativa, aunado a factores vasculoendoteliales^{3,5,6}. No obstante, se ha discutido su utilidad en medios donde no se cuenta con el acceso a la evaluación del IGF-1 desde su concepción hasta la semana 36 para una edad corregida con datos contradictorios donde países como India y Japón⁷ concuerdan con su utilidad, mientras que, México y Argentina difieren⁸.

Específicamente el grupo de Alba-Campomanes et al. Realizaron una colaboración como el único antecedente donde se tiene conocimiento en población Latina y no lograron relacionar el nivel de IGF-1 con el grado de ROP. Por lo que proponen el diseño de escalas predictivas específicas para la población latina, debido a que el algoritmo de Löfqvist et al el cual goza de amplia aceptación no logró detectar la gravedad de ROP en la población. Por lo que sugieren realizar evaluaciones de peso y puntualización de estrategias de nutrición y farmacológicas⁸.

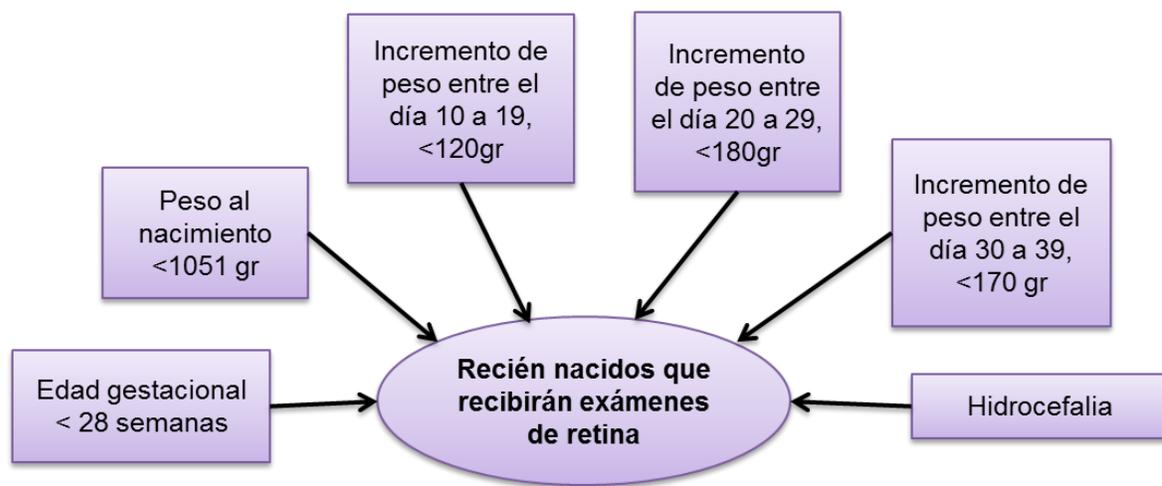
Al hablar del modelo ROP Score se debe considerar sus componentes que son el peso al nacer, edad gestacional, aumento de peso y las transfusiones de sangre desde el nacimiento hasta la

sexta semana de vida y el uso de oxígeno. Determinaron al ROP Score como una herramienta prometedora que puede ser más predecible que el peso al nacer y la edad gestacional para predecir la aparición de ROP, en recién nacidos prematura de muy bajo peso al nacer. Además, el puntaje es lo suficientemente fácil como para que los oftalmólogos o el personal de enfermería lo usen de manera rutinaria durante el examen de ROP³.

Pérez-Muñuzuri et al en el año 2003, midieron los niveles de IGF-1, concluyendo que la determinación de los niveles séricos en la tercera semana después del parto, es una buena herramienta de pronóstico para identificar a los neonatos que tienen un alto riesgo de desarrollar ROP¹.

Gil Binenbaum et al en el año 2018, publicaron el estudio de crecimiento postnatal y ROP (G-ROP) en recién nacidos prematuros en riesgo, con un resultado conocido de ROP. El modelo predijo ROP tipo 1 (sensibilidad, 100%; IC 95%, 99.2%-100%), ROP tipo 2 (sensibilidad, 98.7%; IC 95%, 97.3%-99.4%) y neonatos con ROP tipo 1 ó 2 (sensibilidad, 99.4%; IC 95%, 98.6%-99.7%)³.

Figura 1. Criterios de selección estudio G-ROP. Tomado de Gil Binenbaum et al, 2018³



De la mano con los criterios de G-ROP, destaca que Chinag et al, en su última actualización de la ICROP edición 3ra subdividieron la ROP grave o estadio 5 al señalar que esta se puede dar en pacientes con pesos mayores a 1051g y sus signos clínicos refieren una ROP agresiva la cual ocasiona secuelas a largo plazo⁹

Akihiko Shiraki et al en el 2009, replicaron el estudio G-ROP en una cohorte japonesa, en recién

nacidos prematuros examinados para ROP. Evaluaron la sensibilidad y la especificidad para la ROP que requiere tratamiento, y la reducción en el número de recién nacidos que reciben la detección de esta patología y en el número de exámenes de retina⁸. El modelo G-ROP alcanzó una sensibilidad del 100% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 95.4%-100%) y una especificidad del 28.9% (IC del 95%, 24.9% - 33.2%). Ningún recién nacido requirió ningún tratamiento para la ROP antes de la fecha de determinación del riesgo. El número de recién nacidos que requirieran detección y el número de exámenes se habrían reducido en un 24.5% y un 12.9%, respectivamente. Es el primer estudio de validación de los criterios de G-ROP en un país desarrollado que no sea América del Norte⁸.

Por otra parte, Kiziloglu et al en el 2020, aplicaron el modelo G-ROP en población turca. Determinaron una sensibilidad del 88.3% para detectar ROP en cualquier etapa y del 91.2% para la ROP tratada. La especificidad para cualquier etapa de ROP y ROP tratada fue 51.7% y 34.1%, respectivamente¹⁰.

Finalmente, en México se cuenta con un antecedente directo de G-ROP realizado por Zepeda-Romero et al. Donde evaluaron la ganancia de peso de acuerdo al grado de ROP y detectaron que el grado de la ROP 1 en pacientes pretérmino ≤ 32 semanas fue específico en el 84.7% de los casos en relación a la ganancia de peso²; aunque en pacientes ≥ 32 semanas es menor su precisión para la predicción de ROP. Sin embargo, reconocen que estos datos carecían de una fecha exacta en cuanto a la edad gestacional de neonato puesto que se basaban en el reporte de la mamá a partir de la ausencia de su periodo menstrual; esto debido a los recursos limitados que presentaba el hospital donde se realizó¹⁰.

Reconocemos la existencia de otros modelos predictivos que incorporan el aumento de peso postnatal por ejemplo: ROP prematuros que necesitan transfusión (PINT ROP), Children's Hospital of Philadelphia ROP (CHOP ROP), y Colorado ROP (CO-ROP). Si bien se utilizaron diferentes enfoques estadísticos en el desarrollo de cada modelo, inicialmente se informaron sensibilidades del 100% para predecir una ROP severa con grandes disminuciones potenciales en el número de recién nacidos que requirieron exámenes. Sin embargo, el desarrollo de un modelo de predicción debe realizarse utilizando una cohorte lo más grande posible para evitar el ajuste excesivo del modelo a los datos o el modelo no funcionará bien cuando se valide en nuevos participantes³.

c) *Prematurez y retinopatía en el mundo*

Las últimas décadas han visto una mejora continua en la atención intensiva perinatal y neonatal que ha resultado en un número creciente de niños que sobreviven después de nacer muy inmaduros¹. En los países de ingresos medios, la atención médica es lo suficientemente buena para la supervivencia de algunos recién nacidos (RN) extremadamente prematuros y más maduros, pero es insuficiente para prevenir la ROP, lo que lleva a una mayor prevalencia de ésta; actualmente se observa una epidemia de ceguera relacionada con la ROP en estos países. En las partes más pobres del mundo, donde los recién nacidos inmaduros no sobreviven, la ROP no es un problema².

La ROP solía llamarse fibroplasia retrolental (RLF) en la década de 1940. RLF fue el término acuñado por primera vez por Terry, y se definió como un trastorno progresivo visto exclusivamente en recién prematuros de bajo peso al nacer, donde se forma un tejido fibroso detrás de la lente, lo que resulta en ceguera y discapacidad visual severa. Cuando se describió por primera vez, esta enfermedad no se veía comúnmente y, por lo tanto, tenía poco interés, pero 10 años después se convirtió en un problema importante para todos los pediatras y oftalmólogos. Ahora afecta a miles de niños en todo el mundo. Varias epidemias de esta enfermedad ocurrieron y siguen ocurriendo en diferentes regiones del mundo y desde entonces se han realizado muchas investigaciones sobre esta enfermedad¹¹.

Diversos informes sugieren que, en los países altamente industrializados, la tasa de mortalidad infantil (TMI) es muy baja <9/1000 nacidos vivos, y la tasa de ceguera ROP en esta población es de 10%. En los países con altas tasas de mortalidad infantil (por encima de 60/1000), la tasa de ceguera por ROP, es extremadamente bajo, debido a la falta de servicios neonatales y a una mayor tasa de mortalidad. Por el contrario, los países con tasas de mortalidad infantil entre 9/1000 y 60/1000 tienen una muy alta tasa de ceguera relacionada con ROP. Este cambio demográfico en los recién nacidos se conoce como la "tercera epidemia" de ROP¹².

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2018, reporto 1.4 millones de niños ciegos en todo el mundo, dos tercios de los cuales viven en países en desarrollo. La ROP puede afectar hasta al 34% de los prematuros con menos de 1500 g de peso al nacer, de los cuales del 6 al 27% requerirán tratamiento⁷. La ROP es la causa de ceguera en aproximadamente 50,000 de estos niños. Blencowe y Cols., en el año 2014, estimaron que cada

año 32,000 recién nacidos se quedaron ciegos o desarrollaron una discapacidad visual severa debido a ROP en todo el mundo, de los cuales el 10% nació en América Latina y el Caribe¹³.

La incidencia de ROP y ceguera es mucho mayor en los países en desarrollo que en los países desarrollados. La razón de esto incluye:

- Altas tasas de parto prematuro
- Falta de conciencia de ROP, falta de personal calificado o limitaciones financieras
- Falta de programas de detección y tratamiento en la mayoría de las unidades neonatales¹⁴.

En los EE. UU, la ROP es la segunda causa más común de ceguera en niños menores de 6 años; en este país se reporta una incidencia de 30.9 % en los niños con peso entre 750 y 999 g, de 37.7% en los niños con peso menor de 1,250 g y de 45.9% con peso menor o igual 1,500 g.

Larsson et al en el 2002, publicaron una prevalencia de 25.5% de ROP total y 11.7% de ROP con enfermedad con necesidad de tratamiento ¹⁵. Chiang et al *en el año 2004*, determinaron que la prevalencia de ROP en menores de 1,500 g, fue del 20.3%; en menores de 1,200 g, 27.3%; y menos de 1,000 g, 33.2%⁴. En Arabia Saudita la prevalencia de ROP se reporta de 56%. Mientras que en España se registró una incidencia de 15.6%¹⁶ y en Holanda de 1.2%¹⁷.

En América Latina, sin embargo, se estima que, de 100,000 niños ciegos, 24 000 se deben a la ROP. Se ha reportado que los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación (SDG), tenían una prevalencia de ROP del 33-73% y para el 2011, la cifra se modificó de entre 6.6-82% con cualquier tipo. De acuerdo con estimaciones a nivel mundial, la ceguera es 2.5 veces mayor en América Latina que en países con altos ingresos¹⁸.

En Brasil, el Ministerio de Salud desconoce el número exacto de niños afectados por ROP. Sin embargo, se estima que alrededor de 16,000 recién nacidos desarrollan ROP anualmente, de los cuales aproximadamente 1,600 pueden quedar ciegos si no se detectan y tratan temprano. La Red Neonatal de Chile, en un período de cinco años, en menores de 32 semanas de edad gestacional, refiere que de 90% de los niños tamizados, 23% presentaban ROP, 4% fueron tratados. El Grupo NEOCOSUR, que concentra la información de 20 Servicios de 5 países de América del Sur (Argentina, Chile, Uruguay, Perú y Paraguay), en el período 2001-2007 registro 29% de ROP en

pacientes menores de 1,500 g al nacimiento¹⁹.

En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos menores de 32 SDG tiene una amplia variación de acuerdo con las diferentes instituciones y va de 10.6 a 45.8%. Se estableció que en niños con peso al nacimiento menor de 2,000 g el porcentaje de ROP fue de 21.1 a 22.2%, los tratados 11.4% y refieren 2.68 casos cada 1,000 nacidos vivos¹⁴.

En general en países en vías de desarrollo estas cifras son variables y depende de los recursos; pero se sabe que por cada recién nacido que muere, otros 20 padecen lesiones derivadas del parto, complicaciones resultantes del nacimiento prematuro u otras afecciones neonatales^{19,20}.

En muchas economías en desarrollo, los recién nacidos más grandes con un peso al nacer entre 1,500 y 2,000 g, también pueden desarrollar ROP. Por lo tanto, en condados como India, un peso al nacer menor de 1,750 g y/o una edad gestacional de menos de 34 semanas puede usarse como punto de corte para la detección. Los recién nacidos más grandes con una edad gestacional de 34 a 36 semanas de gestación o un peso al nacer entre 1,750 y 2,000 g también deben ser examinados si el niño tiene un curso neonatal tormentoso^{5,21}.

En Nueva Zelanda se ha informado una reducción en la incidencia de ROP gracias a su tamizaje, por lo que se recomienda que los criterios de cribado de menos de 31 semanas de gestación o menores de 1,250 g sean suficientes además de contemplar otros factores de riesgo como el síndrome de dificultad respiratoria severa, anemia, sepsis neonatal, trombocitopenia, transfusiones sanguíneas múltiples y apnea^{22,23}.

En los países de bajos y medianos ingresos, estas estadísticas pueden tener grandes variaciones de un país a otro y dentro del mismo país. La ROP puede afectar hasta al 34% de los prematuros con menos de 1,500 g de peso al nacer, de los cuales del 6 al 27% requerirán tratamiento^{18,24}. Una revisión sistemática identificó las prevalencias poblacionales de ROP en Latinoamérica: Argentina (2010): 26.2% de todos los niños prematuros; Bolivia (2002): 14.3%; Brasil (2010): 9.3%; Chile (2004): 12.3; Cuba (2010): 5.1%; Guatemala (2010): 13%; Nicaragua (2004): 23.8%; Perú (2007): 19.1%²⁵. Datos provenientes de México en el año 2011 reportan una prevalencia de 9.4%^{26,27} y Colombia (2016) reporta 3.19% por cada 10,000 nacidos vivos²⁸.

En México, de acuerdo a la guía de práctica clínica del 2015, la secretaría de salud y el grupo ROP México; sugieren tamizaje a la siguiente población: todos los recién nacidos pre término con edad gestacional de 34 semanas o menos y/o con peso al nacer de 1,750 g o menos, así como aquellos pacientes fuera de estos rangos que a criterio del médico tratante, tengan factores de riesgo como uso prolongado de oxígeno suplementario, sepsis, etc; para el desarrollo de ROP. Como punto de buena práctica, se sugiere analizar a todos los recién nacidos de menos de 32 semanas de edad gestacional (hasta 31 semanas y 6 días) o menos de 1,501 g de peso al nacimiento²².

d) Etiopatogenia de la retinopatía del prematuro

La predisposición de los recién nacidos prematuros al desarrollo de ROP se relaciona con su irrigación sanguínea de la retina inmadura. En humanos, la vascularización retiniana comienza aproximadamente a las 12 semanas y se completa entre las 36 y 40 SDG. Normalmente, los vasos sanguíneos se desarrollan desde el disco óptico y luego avanzan hacia la ora serrata. Por lo tanto, los recién nacidos antes de este período tendrán una retina inmadura con una zona avascular periférica²⁹.

Los dos factores desencadenantes de la ROP son: una retina incompletamente vascularizada (recién nacidos pretérmino) y un aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) con hiperoxia retiniana relativa¹⁹. La ROP se desarrolla si hay una interrupción en la formación de nuevos vasos (angiogénesis) en esta zona. Se ha encontrado que la interrupción de la angiogénesis ocurre en dos fases secuenciales: una fase vaso-obliterante seguida de una fase vaso-proliferativa. En la fase vaso-obliterante (fase 1), la saturación arterial de oxígeno normalmente alta en la vida postnatal junto con la hiperoxia secundaria a la suplementación con oxígeno conduce a una detención de la vascularización y a obliteración capilar, con disminución de la perfusión y posterior isquemia e hipoxia retinianas, la involución y pérdida de los vasos sanguíneos formados. Esta vasoconstricción se ve asociada a una disminución de los factores de crecimiento, como los factores de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) y endotelial vascular (VEGF). Como respuesta, en la fase vaso-proliferativa (fase 2), el ambiente relativamente hipóxico debido a la isquemia causada por la pérdida de vasos junto con las altas demandas metabólicas de la retina avascular conduce a la regulación positiva de varios factores de crecimiento y angiogénicos (IGF-1, VEGF y otros), lo que resulta en una neovascularización anormal. Esta respuesta es intensa y los

factores vasogénicos no disminuyen, la angiogénesis es anormal y desorganizada, con importante vaso-proliferación, lo cual puede conducir finalmente a inflamación, retinopatía proliferativa, fibrosis significativa y desprendimiento de retina²⁰.

Aunque la hiperoxia y la formación de especies de radicales de oxígeno son sin duda una parte importante de la patogenia, se han implicado otros factores: citoquinas proinflamatorias, ciclooxigenasa-2 (COX-2), neuropéptido Y, óxido nítrico (NO) y déficit de factores tróficos y antioxidantes. La COX-2 tiene efectos pro-angiogénicos mediados por las prostaglandinas (PGE2) y por la activación de receptores específicos (EP3). Ello induce la expresión de eNOS, la forma endotelial de la óxido nítrico (NO) sintasa, lo cual incrementa la presencia de NO. Por este motivo, algunos investigadores están explorando la inhibición de COX-2 para atenuar la neovascularización intravítrea. El neuropéptido Y aumenta su expresión durante la exposición en la fase de hiperoxia. De acuerdo al tiempo y la duración de la hiperoxia e hipoxia retinianas y la expresión del receptor específico Y2, puede producirse una neo vascularización significativa^{12;19}.

e) Factores de riesgo de ROP

La ROP es una enfermedad multifactorial. Los cuatro factores principales que se asocian con la ROP son: la prematuridad, múltiples transfusiones, PCA, ECN y sepsis. La incidencia ROP varía inversamente con la edad gestacional gestación y el peso al nacer, por lo que los programas de detección actuales se basan en la edad gestacional (EG) y/o el peso al nacer (PN), el problema tiende a ser más frecuente y grave en los niños nacidos con edades gestacionales extremadamente bajas (24-27 semanas) y con muy bajo peso de nacimiento (MBPN) (menor a 800 g). Sin embargo, la enfermedad todavía persiste en muchas partes del mundo en recién nacidos con de más de 32 semanas de gestación y más de 1,750 g de peso.⁶

Otros factores que se han postulado de riesgo son: hipoxemia, tratamiento con indometacina, déficit de vitaminas E y A, inositol, persistencia del conducto arterioso, falta de alimentación al pecho, esteroides posnatales, exposición a la luz, sepsis por *Cándida*, transfusiones sanguíneas numerosas, administración precoz de hierro, utilización de eritropoyetina e hipercapnia. La presencia de enfermedades pulmonares se describe como factor de riesgo importante para el desarrollo de ROP en cualquier etapa y ROP pre-umbral de tipo 1. Esta

observación sugiere que las enfermedades pulmonares pueden usarse como marcadores de la necesidad de una mayor cantidad de oxígeno suplementario, además de asociarse a fluctuaciones en la concentración de oxígeno y episodios de hipoxia intermitente que también están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar ROP.²⁴

Se ha observado la aparición de ROP aún en ausencia de administración de oxígeno complementario.²⁵ Asociada con cardiopatías congénitas cianosantes²⁶ y con anencefalia.²⁷ Esto sugiere que hay otros factores determinantes además del oxígeno suplementario en la etiología de la ROP.^{20,27} Otros factores de riesgo que se han asociado con la ROP incluyen la apnea, el uso de nutrición parenteral prolongada, la cantidad de transfusiones de sangre, los episodios de hipoxemia, hipercarbia y la septicemia.^{27,40} Otros factores significativos reportados fueron el número de horas en ventilador, administración de xantinas y la presencia de sangrado de la madre.²⁸

Se realizó un estudio en el 2009 el cual consideró como desenlace primario la prevención del primer episodio de sepsis de origen bacteriano o fúngico, y como desenlaces secundarios la mortalidad, la presencia de infecciones en el tracto urinario, enterocolitis o colonización fúngica, el riesgo de hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, la presencia de eventos adversos y, por último, el riesgo de desarrollar ROP.²⁹

Actualmente, la pobre ganancia de peso a las seis semanas de vida después del parto prematuro, se acepta como un factor de riesgo para causar ROP. La proporción del aumento de peso, se define como el peso a las 6 semanas de vida menos el peso al nacer dividido entre el peso al nacer. La baja proporción de aumento de peso, por ejemplo, el aumento de peso inferior al 50% del peso al nacimiento en las primeras 6 semanas de vida, se considera superior al peso al nacer y a la edad gestacional sola como predictores de ROP grave.^{24, 29}

f) Clasificación

En 1984, 23 oftalmólogos de 11 países formaron un comité y desarrollaron la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad¹⁰ (ICROP). Esta clasificación involucra tres parámetros: la localización (zona), la extensión (en horas de reloj) y la gravedad (estadio). Esto permitió una clasificación anatómica uniforme y que las técnicas de tratamiento pudieran ser

comparadas de manera homogénea en los estudios clínicos realizados a nivel mundial.¹⁰

Se propuso dividiendo la retina en tres zonas, extendiéndose desde la retina posterior a la anterior y describiendo el alcance de la ROP en las horas de reloj. Tres zonas concéntricas, centradas en la retina, definen la ubicación anteroposterior de la ROP:

Zona I: con el disco óptico como centro, y dos veces la distancia del disco a la fóvea, el círculo formado es la zona I. Usando una lente de condensación de 25 o 28 dioptrías (D), cuando se mantiene el borde nasal del disco óptico en un borde, el campo de visión temporal es la zona I de extensión.

Zona II: Comienza desde el borde de la zona I y se extiende hasta la ora serrata en la región nasal, con un área correspondiente temporal.

Zona III: Es la media luna restante de la retina temporal.

La extensión de la ROP está documentada por la cantidad de horas de reloj involucradas. Para el observador que examina cada ojo, el lado temporal del ojo derecho es las 9 en punto y el del ojo izquierdo es las 3 en punto y viceversa. Los estadios de la ROP denotan el grado de cambios vasculares. Hay cinco:

Estadio 1: línea de demarcación: se observa una línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular. Es una estructura delgada que se encuentra en el plano de la retina.

Estadio 2 - cresta: La línea de demarcación crece hasta ocupar un volumen y tiene una altura y anchura para formar una cresta por encima del plano de la retina. Pequeños mechones de nuevos vasos también llamados vasos de "palomitas de maíz" se pueden ver posteriores a la cresta.

Estadio 3 - cresta con proliferación fibrovascular retinal extra retiniana: En esta etapa se observa un tejido fibrovascular extra-retinal derivadas de la cresta en el humor vítreo. Puede ser continuo o no continuo y es posterior a la cresta.

Estadio 4: desprendimiento de retina subtotal: aquí se observa un desprendimiento parcial de la retina que puede ser exudativo o traccional. Se sub divide en los siguientes: (1) desprendimiento de retina parcial sin involucramiento de mácula (etapa 4A); y (2) parcial o definido como desprendimiento de retina parcial que involucro macular (etapa 4B).

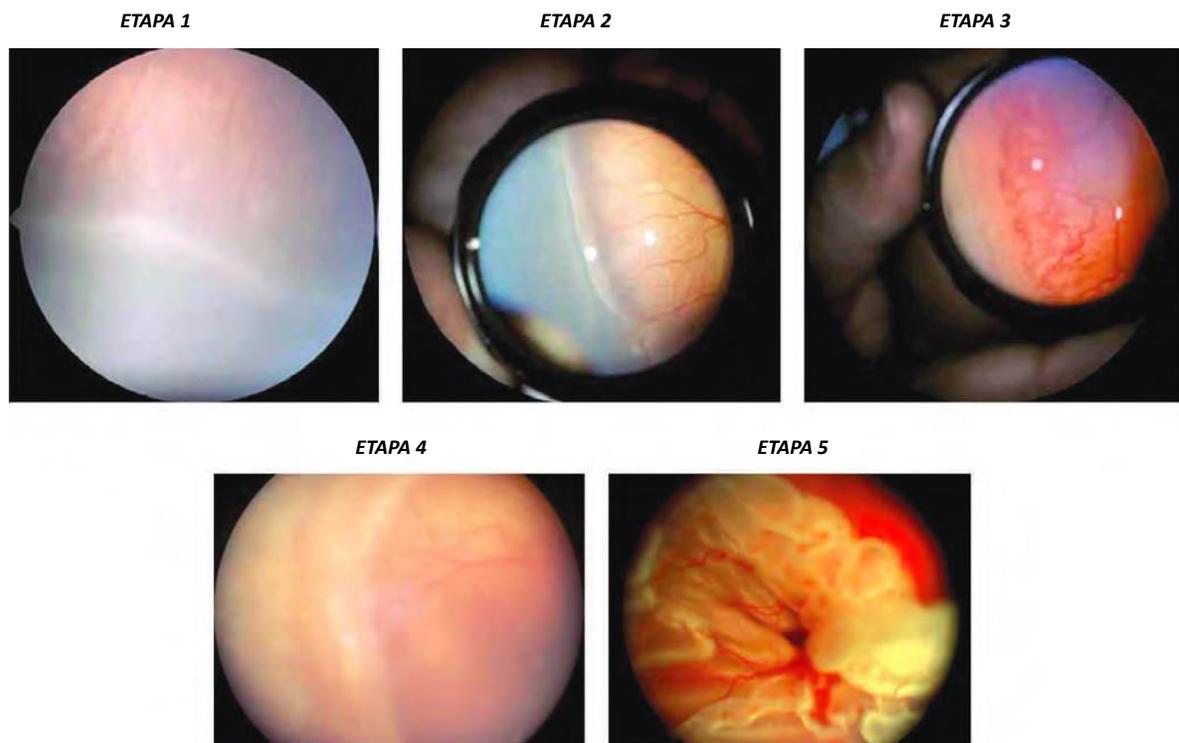
Estadio 5: desprendimiento de retina total: Aquí un desprendimiento total de la retina se ve como el paciente en ocasiones se reporta con leucocoria (reflejo pupilar blanco).

Enfermedad Plus: Es un indicador de la gravedad de la enfermedad y se define como la dilatación venosa y tortuosidad arterial de los vasos del polo posterior.

Enfermedad pre-plus: se define como la dilatación vascular y la tortuosidad del polo posterior que es más de lo normal pero menos que la enfermedad de plus.

La ROP posterior agresiva: se refiere a una forma poco frecuente y rápidamente progresiva de ROP, anteriormente conocida como "enfermedad de urgencia". Se caracteriza por una ubicación posterior, la enfermedad más grave, y la neovascularización intrarretiniana plana. Puede progresar muy rápido a la etapa 5 de ROP y ceguera, si no se interviene temprano. La neovascularización plana puede ser bastante sutil y puede confundir fácilmente a los examinadores menos experimentados ^{11,14,30}.

Figura 1. Etapas del prematuro de acuerdo al nivel de descripción clínica ¹¹.



Por orden de izquierda a derecha y de arriba abajo. Etapa 1. Línea de demarcación (línea en donde los vasos normales y anormales se encuentran). Etapa 2. Pliegue inter retinal (elevación sobre la retina resultado del crecimiento anormal de los vasos); Etapa 3. Pliegue con proliferación extra retinal fibrovascular (la elevación crece y se extiende hacia el vítreo). Etapa 4. Desprendimiento subtotal de la retina (el desprendimiento parcial de la retina). Etapa 5. Desprendimiento total de la retina. Sankar, 2018³¹.

g) Cribado para ROP

La ROP mundial se encuentra entre las principales causas de ceguera infantil. La detección temprana y la intervención oportuna para reducir esta carga de ceguera hacen que la detección sea el aspecto más importante de la ROP. La detección o cribado es un proceso de identificación de enfermedades en los sujetos aparentemente normales que están en riesgo mediante la aplicación de pruebas simples, seguras, repetibles, sensibles y válidas para la detección de enfermedades. Debido a la falta de pruebas estándar de oro para ROP, el proceso de detección también puede denominarse "iniciativa de detección de casos". Los métodos de cribado tienen como objetivo reducir la incidencia de ROP, la detección rápida de casos y el tratamiento óptimo, reduciendo así la gravedad y la carga general de la ceguera infantil.

La incidencia ROP varía inversamente con la gestación y el peso al nacer, por lo que los programas de detección actuales se basan en la edad gestacional y/o el peso al nacer, sin embargo, debido a las diferencias nacionales en el estado socioeconómico y la calidad de la atención, diferentes países necesitan diferentes criterios de detección¹¹.

La declaración de consenso realizada por la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología realizada en el año 2013 corresponde a la actualización de las recomendaciones emitidas para el tamizaje de ROP el año 2008. Las organizaciones declaran que el inicio de la tamización de la fase activa de la ROP debe estar basada en la edad posmenstrual, por lo que, cuanto más prematuro nace un recién nacido, más tiempo demorará en desarrollar ROP grave. Los pacientes nacidos entre las 22 y las 27 semanas deben iniciar su tamizaje en la semana 31 posmenstrual. Los recién nacidos a las 28 semanas deben iniciar su tamizaje en la semana 32 posmenstrual. Los recién nacidos de 29 semanas de edad gestacional deben iniciar su tamizaje en la semana 33 posmenstrual. Los recién nacidos en la semana 30 deben iniciar su tamizaje en la semana 34 y todos los prematuros nacidos después de la semana 30 de edad gestacional deben ser tamizados cuatro semanas después³².

El Programa de Cero a Siempre de la Organización Mundial de la Salud recomienda que "se debe examinar con oftalmoscopio indirecto a todos los pacientes con peso al nacer igual o inferior a 1800 g, peso al nacer entre 1800 y 2000 g con factores de riesgo (ventilación mecánica,

oxigenoterapia, corioamnionitis, hemorragia intracraneana, leucomalacia periventricular e hidrocefalia), peso mayor de 2000 g a criterio del neonatólogo³³.

h) Tratamiento.

Sobre inicio del tratamiento basada en consenso, y la declaración de consenso realizada por la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología (A.A.O, 2015) sobre el tratamiento de niños prematuros con ROP, decidió recomendar el inicio del tratamiento de los pacientes con ROP zona I en cualquier estadio con enfermedad plus; ROP estadio 3, zona I sin enfermedad plus y en ROP estadio 3, zona II con enfermedad plus. Además, los desarrolladores dejaron a consideración del especialista tratante la recomendación del tratamiento de los pacientes con ROP estadio 2, zona II con enfermedad plus, considerando que se requería más investigación al respecto³⁴.

Por otro lado, la Academia Americana de Pediatría, en su declaración de consenso del año 2013, con base en la misma evidencia disponible, estableció que la presencia de enfermedad plus en zona I o II sugiere que es más apropiado realizar la ablación que mantener una conducta expectante, por lo que recomienda el inicio del tratamiento en los pacientes con ROP zona I en cualquier estadio con enfermedad plus, ROP zona I estadio 3 sin enfermedad plus y ROP zona II estadio 2 o 3 con enfermedad plus. Además, como otras consideraciones sobre el tratamiento, recomienda la realización del tratamiento quirúrgico dentro de las primeras 72 horas en las que se determine enfermedad tratable, con el fin de minimizar el riesgo de desprendimiento retiniano³².

i) Modalidades de tratamiento

La evidencia encontrada establece como tratamiento de primera línea el manejo quirúrgico con láser. Esta intervención tiene como principal ventaja que puede ser administrada dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

-Crioterapia: implica el tratamiento de la retina avascular mediante el uso de una crio-sonda para reducir los resultados desfavorables de la ROP, como los pliegues de la retina y el desprendimiento de retina. Sin embargo, la crioterapia es estresante para los recién nacidos, requiere anestesia

general y crea mucha inflamación peri ocular. Por lo tanto, ya no es el tratamiento de elección^{1,7}.

-Fotocoagulación láser indirecta: la fotocoagulación láser de la retina periférica utilizando un sistema de administración indirecta ha demostrado ser el estándar de oro, el tiempo probado y el medio exitoso de tratamiento desde hace muchos años. En la crioterapia o la fotocoagulación con láser, la ablación tiene sus propios deméritos y causa la destrucción de la retina, lo que equivale a una pérdida significativa del campo visual. La terapia farmacológica está iniciando así una nueva era en el manejo de la ROP^{1,7}.

-Medicamentos: factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF): bloquean directamente los efectos del VEGF, y una sola inyección intravítrea consume menos tiempo y es menos costosa en comparación con los láseres. Resultados excepcionalmente exitosos con medicamentos anti-VEGF en enfermedades vasculares retinianas en adultos llevaron a su ensayo en ROP pediátrica como monoterapia y en combinación con láser. Se informó que el bevacizumab intravítreo como monoterapia inicial causaba una regresión de la ROP tipo 1 en el 88% de los casos, con un 9% que requería tratamiento con láser adicional y un 1% que requería inyección adicional. Con respecto al mejor enfoque, el tratamiento con láser sigue siendo el estándar de oro y la terapia anti-VEGF debe probarse solo en casos seleccionados.

-El manejo quirúrgico: está reservado para las etapas avanzadas de la ROP (etapas 4 y 5). La etapa de ROP y las características específicas de cada ojo guían la elección de la técnica quirúrgica. Se muestra que se puede lograr el mejor resultado anatómico y visual si la intervención quirúrgica se realiza en ROP 4A, ya que detiene la progresión a etapas peores. Las opciones quirúrgicas disponibles para la etapa 4 de la ROP son la vitrectomía y el cerclaje escleral. Para la etapa 5, se puede realizar vitrectomía con lensectomía o vitrectomía a cielo abierto. El resultado visual para las etapas 4B y 5 es muy pobre y genera una discapacidad visual permanente, como secuela de ROP⁷.

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ROP es una anomalía del desarrollo de la retina que ocurre en niños prematuros. Se trata de una patología reemergente en los países en desarrollo, en donde la sobrevivencia de los prematuros extremos va en ascenso, considerándose pandémica. Es, en la actualidad, la principal causa de ceguera infantil prevenible en todo el mundo²⁰.

En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos menores de 32 SDG se reporta hasta en 45.8%¹⁶. En América Latina, se estima que, de 100,000 niños ciegos, 24 000 se deben a ROP. De acuerdo con estimaciones a nivel mundial, la ceguera es 2.5 veces mayor en América Latina que en países con altos ingresos; motivo por el cual las acciones para evitar la ceguera causada por esta enfermedad deben enfocarse a la prevención; a partir de un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y el contar con un programa de seguimiento^{16,20}.

Los métodos de cribado tienen como objetivo reducir la incidencia de ROP, la detección oportuna de casos y el tratamiento óptimo, reduciendo así la gravedad y la carga general de la ceguera infantil. Los programas actuales de tamizaje de la ROP se basan principalmente en dos parámetros al nacimiento: la edad gestacional y/o el peso al nacer, sin tomar en cuenta los factores postnatales¹. Sin embargo, debido a las discrepancias nacionales en el estado socioeconómico y la calidad de la atención de los diferentes países, se necesitan diversos criterios de detección.

En los países en desarrollo, además, es imperioso la optimización del recurso médico y material, por lo que, en años recientes los avances en el conocimiento de la patogénesis de la ROP han develado nuevas vías de investigación para establecer un mejor y confiable método de cribado para la detección. Las investigaciones que más auge han tenido son aquellos en los que se consideran el aumento lento de peso postnatal. Siendo una opción viable por su practicidad, sencillez y economía. Desafortunadamente, aun son escasos los estudios que lo avalen¹⁰.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas sobre la ROP como factor protector en una población de un hospital materno infantil de segundo nivel?

VIII. JUSTIFICACIÓN

Se estima que la retinopatía del prematuro (ROP) se relaciona con el 14% de los casos de discapacidad visual en esta población. En la mayoría de los recién nacidos desaparece la ROP ⁴, sin embargo, su incidencia y pronóstico hasta donde se tiene conocimiento, varía de acuerdo al poder económico y de desarrollo del país donde se diagnóstica. Se debe considerar prioritaria la detección oportuna de la ROP mediante un tamizaje¹.

Se debe tomar en cuenta que el número de revisiones podría ocasionar un estrés al infante y limitará su abordaje; por lo que el medio se debe adaptar para realizar su evaluación sin mayor problema, pero, con la mayor certeza por lo que el monitoreo de la ganancia diaria de peso podría ser una alternativa adecuada para esta población^{35,36}.

Posterior al tamizaje y durante el monitoreo de la ganancia de peso en la población se deben puntualizar algunas estrategias más allá de las indicaciones farmacológicas por el médico especialista en neonatología como nutrición enteral, parenteral y el uso de algunos inmunomoduladores que favorezcan la reversión de la ROP con el fin de procurar la ganancia de peso adecuada y por ende la recuperación del paciente. No obstante en el pasado se han utilizado parámetros más costosos como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), en nuestro medio no contamos con dicha medición por lo cual se han realizado estudios basados en la ganancia de peso post natal como marcador indirecto a dicho factor, debido a que no se encuentra disponible en todas las unidades médicas. ^{35,36, 35}.

Se entiende que el tamizaje previamente descrito por otros autores ha demostrado su utilidad al asociar casos severos de ROP con la edad gestacional, peso en el nacimiento y ganancia de peso diaria; no obstante, estos trabajos han sido publicados en países desarrollados, por lo que en nuestro medio se limita su acceso ^{5,6,37}.

Por lo anterior, se pretende en la población a estudiar que el tamizaje del incremento de peso sea la característica por la cual se solicitaran las valoraciones oftalmológicas, con especial atención en aquellos que no presenten una ganancia de peso adecuada; resaltando que el objetivo del presente será conocer el efecto de la ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas sobre la ROP como factor predictor en la población de un hospital materno infantil.

IX. OBJETIVOS.

a. Objetivo general.

- ✓ Conocer el efecto de la ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas sobre la ROP como factor protector en recién nacidos prematuros del Hospital de la Mujer.

b. Objetivos específicos.

- ✓ Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes prematuros en relación con ROP, tomando en cuenta el sexo, las semanas de edad gestacional, peso al nacimiento y el peso promedio a las 4 semanas de edad post concepcional.
- ✓ Analizar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del incremento de peso postnatal como método de tamizaje para ROP comparado con diagnóstico de certeza oftalmológico a través de la determinación de la especificidad y sensibilidad en la población evaluada.

X. HIPÓTESIS.

a. De trabajo:

La ganancia de peso en las primeras 4 semanas de ≤ 13 g/día posnatal influirá de forma significativa en el desarrollo de la ROP y una ganancia de peso postnatal ≥ 14 g/día fungirá como un factor protector en la población de un hospital materno infantil

b. Nula:

La ganancia de peso en las primeras 4 semanas de ≤ 13 g/día posnatal NO influirá de forma significativa en el desarrollo de la ROP y una ganancia de peso postnatal ≥ 14 g/día será un factor protector en la población de un hospital materno infantil

XI. MATERIAL Y MÉTODO.

a. Tipo de estudio

Estudio transversal, retrospectivo y observacional; analítico y comparativo.

b. Población

Pacientes recién nacidos en el Hospital de la Mujer menores de 40 días de vida, con peso al nacer ≤ 1500 g y una edad gestacional menor de 34 semanas, los cuales hayan estado hospitalizados por lo menos 40 días tras el nacimiento, en el área de neonatología. Que al menos durante su estancia hayan tenido una valoración por oftalmología y que durante su estancia se haya monitorizado diariamente el peso.

Lugar donde se realizará. Hospital de la Mujer de la Ciudad de México. Área de neonatología.

Tiempo comprendido para la captación de expedientes: Periodo del 1º de enero del 2019 a 1o de enero 2022.

Tamaño de la muestra. Por conveniencia.

c. Procedimiento para la monitorización de la ganancia de peso

La ganancia de peso en los recién nacidos prematuros se ha descrito que es adecuada cuando es $\geq 14\text{g/día}$, por lo anterior, se identificarán los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión que a continuación se enlistan y posterior a ello se realizará el registro del peso diario registrado en el expediente durante 40 días. Posterior a ello se obtendrá una media cuyo objetivo es determinar si su ganancia fue adecuada o no para posteriormente compararlo con el grado de ROP que se reportó en el expediente.

- Criterios de inclusión.

Expedientes de Pacientes:

- Con peso corporal menor de 1,500 g y edad gestacional (EG) de ≤ 34 semanas.
- Atendidos por el área de neonatología durante 40 días.
- Con al menos una valoración por oftalmología registrada en sus expedientes
- Que tengan registro de peso diario en un horario similar durante su estancia hospitalaria.
- Con diagnóstico de hidrocefalia adquirida en cualquier momento de la hospitalización.

- Criterios de exclusión.

Expedientes de pacientes:

- Con peso corporal $> 1,501$ g y edad gestacional (EG) de ≥ 35 semanas.
- Sin atención continua por el área de neonatología durante 40 días.
- Sin valoración por oftalmología registrada en sus expedientes
- Que no cuenten con registro de peso diario en un horario similar durante su estancia hospitalaria.
- Sin reporte de hidrocefalia adquirida en cualquier momento de la hospitalización.

- Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes:

- Con datos incompletos sobre peso post natal o edad gestacional.
- Con diagnóstico de glaucoma congénito o catarata congénita.

d. Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO Y CATEGORÍA DE VARIABLE
EDAD GESTACIONAL	Tiempo que transcurre desde la concepción hasta el nacimiento	Numero de semanas de gestación determinadas según las características físicas del recién nacido por médico pediatra al nacimiento.	Semanas de gestación por Ballard o por Capurro	Cuantitativo continuo
PESO AL NACIMIENTO	Se refiere al peso de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento	Peso reportado en la nota de atención al recién nacido	Gramos (g)	Cuantitativo continuo
PESO DIARIO	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano	Peso en gramos del recién nacido a primera hora del día reportado por el servicio de enfermería.	Gramos (g)	Cuantitativa Nominal
HIDROCEFALIA ADQUIRIDA	Aumento anormal de la cantidad de líquido cefalorraquídeo en las cavidades del cerebro	Incremento del líquido cefalorraquídeo del recién nacido evaluado mediante exploración física o por algún método de imagen.	SI/NO	Cualitativa Nominal
RETINOPATÍA	Trastorno vaso proliferativo de la retina que ocurre principalmente en recién nacidos prematuros	Enfermedad que principalmente suele aparecer en recién nacidos prematuros. Provoca el crecimiento de vasos sanguíneos anormales en la retina	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V Enfermedad Plus Enfermedad pre plus	Cualitativa Nominal
SEXO	Condición orgánica,	Género al que pertenece el	Femenino Masculino	Cualitativo nominal

	masculina o femenina	paciente con retinopatía		dicotómico
EDAD POSTNATAL	Tiempo transcurrido después del nacimiento.	Edad en días desde el nacimiento hasta su valoración	Días	Cuantitativa discreta
PROMEDIO DEL INCREMENTO DE PESO	Cálculo de incremento de peso durante el tiempo de estancia hospitalaria.	Peso de las 4 semanas, menos el peso al nacimiento entre el número de días	1- Sí (≥ 14 g) 2- No (≤ 13 g)	Cualitativa nominal dicotómica
ADMINISTRACIÓN DE OXIGENO	Tratamiento de soporte vital, con el uso de dispositivo artificial que suple parcial o totalmente la ventilación pulmonar espontánea, facilitando así el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio.	Dispositivo a través del cual se proporciona el oxígeno requerido por el recién nacido.	1. Cámara cefálica 2. Puntas nasales 3. CPAP nasal 4. Ventilación mecánica.	Cualitativa nominal politómica

e. Recolección de datos

Previo aprobación de los comités de investigación y de ética del Hospital de la Mujer, se realizará la revisión de la bitácora de ingresos de enfermería de los pacientes a la unidad de neonatología de los años 2019 al 2022.

Se tomarán en cuenta para revisión de expediente clínico a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Se identificarán y dividirán a los pacientes tomando en cuenta que se define una ganancia adecuada de peso serán ≥ 14 g/día y se calculará la ganancia ponderal de los pacientes los cuales se clasificarán en dos grupos de acuerdo a la ganancia de peso previamente comentada.

Finalmente, se buscará en el sistema, la valoración o valoraciones por oftalmología, si el paciente tenía más de una valoración, se tomará en cuenta el mayor grado de ROP que se haya descrito.

Exámenes oftalmológicos realizados y registrados en los expedientes: Se identificarán los expedientes de los pacientes con factores de riesgo para ROP, a quienes se les debió solicitar interconsulta por parte del servicio de oftalmología. Dichos procedimientos y exámenes fueron realizados por el médico adscrito en turno, los cuales consistieron en oftalmoscopia indirecta binocular después de la dilatación pupilar con tropicamida, 0.5% y/o fenilefrina al 2.5%, usando una lente de + 28 dioptrías y un blefaróstato. En la revisión que se realizará se buscará el diagnóstico oftalmológico que previamente fue realizado y descrito por el oftalmólogo adscrito que revisó al recién nacido y lo estadifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de ROP (etapas 1-5). El mismo oftalmólogo pediátrico con experiencia en ROP realizó todos los exámenes oftálmicos.

Propuesta clínica como prueba pronóstica:

Destaca que poco menos de 12 meses se realizó una actualización a los criterios de ROP y se agregó por el grupo de ICROP en su última actualización una subclasificación en el estadio o etapa 5 con características clínicas graves, la cual puede ocurrir en neonatos con pesos mayores a 1051g y se puede observar más allá de la retina posterior; lo cual genera secuelas con mayor frecuencia. Su descripción se limita a países en vías de desarrollo donde no se contó con un diagnóstico oportuno.

Por lo anterior, la intención del presente estudio es comprobar la aplicabilidad de la ganancia de peso postnatal para la ROP en población mexicana y su papel como prueba pronóstica en el hospital de la mujer en prematuros recién nacidos.

Se vaciarán los datos obtenidos en el expediente en la hoja de recolección diseñada para el estudio. (ANEXO 1).

f. Diseño estadístico

Las variables cualitativas se presentarán en número de casos y porcentajes absolutos, por su parte en lo que respecta a las variables cuantitativas se mostrarán en medias y desviación estándar.

Para el análisis inferencial se tomará en cuenta su realización en el programa SPSS 21.0 (IBM). Para ello se realizará una prueba de normalidad llamada Shapiro Wilks. Una vez establecida la normalidad o no normalidad de los datos se realizará el análisis inferencial, con pruebas de validez (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) con una Curva de ROC al comparar

los pacientes con ganancia de peso ≥ 14 g vs ≤ 13 g con el diagnóstico del médico oftalmólogo, el cual se considerará como el estándar de oro. Así mismo, se compararán los datos cualitativos con Chi² y los datos cuantitativos independientes con T-Student. Se considerará un valor de $p \leq 0.05$ como significativo.

El análisis para la determinación, del factor protector sobre la ganancia de peso, se realizara a través de una asociación por una Chi² con bondad de ajuste, donde se dividirá, a la población de acuerdo al grado de ROP y se clasificaran de acuerdo al grupo de ganancia de peso >14 gr vs <13 g. un resultado con una $P < 0.05$ será considerado como significativo.

g. Consideraciones éticas y bioéticas

El presente estudio de acuerdo al reglamento de la ley general de salud para la investigación en humanos 012-2012 vigente en nuestro país; considera al presente proyecto como riesgo mínimo al no contar con interacción directa con el paciente que exponga al mismo a alguna maniobra que ponga en riesgo la integridad, por consiguiente, no requiere consentimiento informado ya que se trabajará en la revisión de expedientes.

El proyecto previamente será evaluado por el comité de ética local del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México.

h. Recursos financieros

No requiere ningún financiamiento interno

- Recursos materiales
 - Laptop con programa estadístico SPSS Vo 21
 - Impresora
 - Insumos de papelería

i. Recursos humanos

- ✓ Investigador principal: Dra. Blanca Vianey Vélez Rangel
- ✓ Asesores Clínicos Del Proyecto:

- Med. Esp. Sub Aurora Casarrubias Betancourt, Medico Neonatólogo
- Dra. Judith Espinoza Navarro

✓ Asesora Metodológica: M. C. Dra. Neydi Osnaya Romero

XII. RESULTADOS

El presente estudio incluyó 94 neonatos con posibles datos de ROP, mismo que se les realizó seguimiento de peso diario, evaluaciones por el servicio de oftalmología neonatal. A la población se le administraron medidas terapéuticas y profilácticas para la resolución de casos de ROP, tales como nutrición parenteral, nutrición enteral, entre otras.

En relación al sexo, destacó una similitud en la incidencia, 51.1% (48) hombres vs 48.9% (46) de mujeres (figura 1).

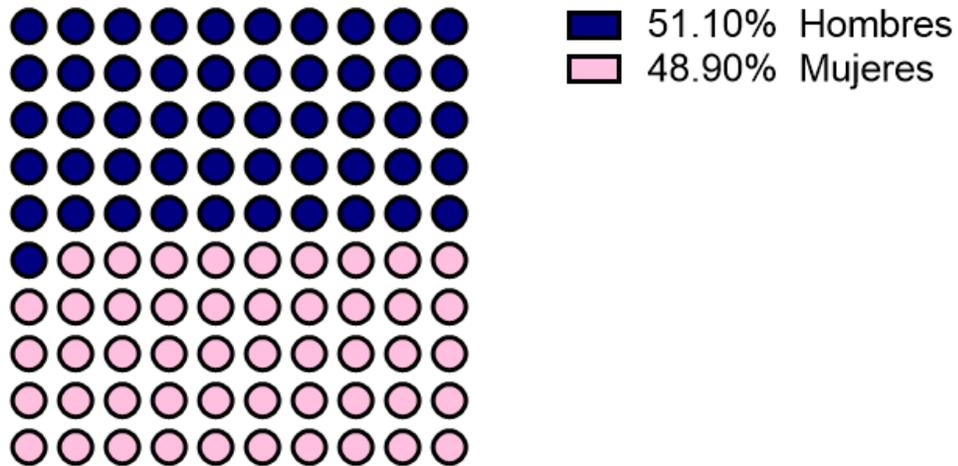


Figura 1: análisis descriptivo de la población de acuerdo al sexo. Los datos se presentan en porcentajes absolutos.

En cuanto a las variables cuantitativas destacó que la edad gestacional promedio fue de 30.29 ± 2.35 semanas, con peso al nacer de $1,156.60 \pm 244.40$ g y talla de 36.95 ± 3.13 cm. Los días de estancia hospitalaria presentó un valor de 59.72 ± 22.09 , en relación a las medidas de apoyo ventilatorio se presentó gran variabilidad en cuanto a los días de empleo en los pacientes, ventilador 20 (1 – 91), CPAP 7 (1 – 28) y puntas nasales 10 (1 – 23). En cuanto a al empleo de medidas terapéuticas en nutrición cuantificadas por días, mostró que la dieta enteral mostró un valor de 55.93 ± 20.40 , nutrición parenteral 11 (0 – 70) y ayuno 7 (0-7) (tabla 1).

Tabla 1: datos cuantitativos de la población al momento de nacer y su evolución			
Variable	Unidad	Variable	Unidad
Semanas de gestación	30.29 ± 2.35	Peso al nacer (g)	1,156.60 ± 244.40 g
Talla (cm)	36.95 ± 3.13 cm	Estancia hospitalaria (Días)	59.72 ± 22.09
Uso de ventilador (Días)	20 (1 – 91)	CPAP (Días)	7 (1-28)
Puntas nasales (Días)	10 (1 – 23)	Dieta enteral (Días)	55.93 ± 20.40
Nutrición parenteral (Días)	11 (0 – 70)	Ayuno (Días)	7 (0 – 7)

Los datos se presentan en medias y desviación estándar para las variables con distribución normal. En tanto, las variables con distribución anormal se presentan en mediana y rango. Cm: centímetros, g: Gramos, CPAP: sistema de presión positiva.

En cuanto a la monitorización del peso durante la estancia hospitalaria en los 94 neonatos se presentó la siguiente evolución al nacer 1,156.60 ± 244.40 g, 10 días 1,106.87 ± 237.48 g, peso a los 19 días 1301.70 ± 285.33 g, peso día 20 1311.28 ± 281.43 g, peso día 29 1510.53 ± 356.25, peso día 30 1510.30 ± 306.61 g, peso día 39 1649.04 ± 323.61 g (figura 2).

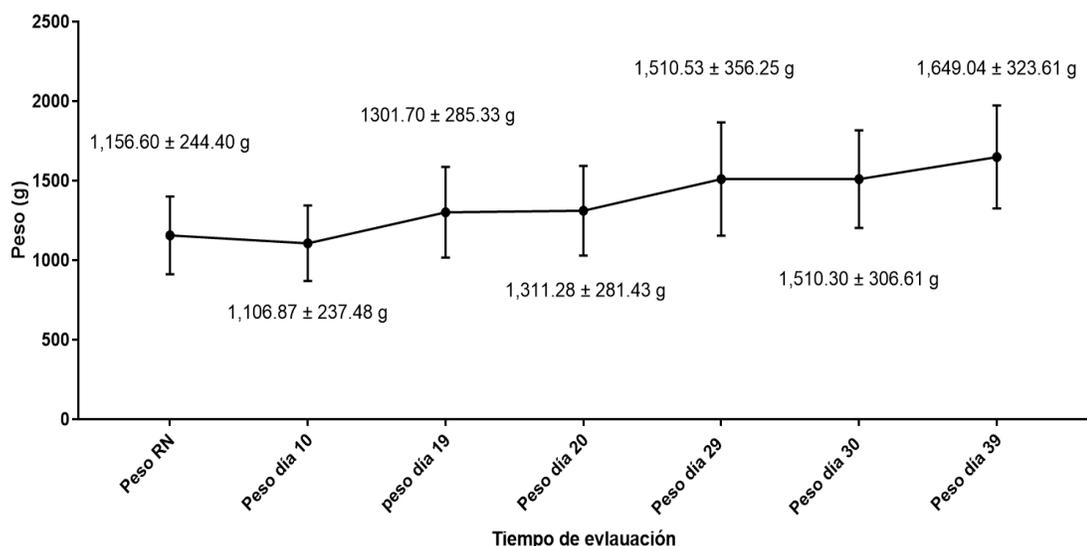


Figura 2: evolución de la población de acuerdo a la ganancia de peso. Los datos se expresan en medias y desviación estándar; la gráfica de cajas se expresa con intervalos de confianza a 95%. g: gramos.

Por otro lado, se analizaron a las comorbilidades de las madres de los neonatos donde destacó que 8.5% (8), presentó diabetes gestacional, 23.4% (22) contaban con un diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica, 17.0% (16) presentó preeclampsia, 6.4% (6) con corioamnionitis y 10.6% (10) ruptura de membranas (figura 3).

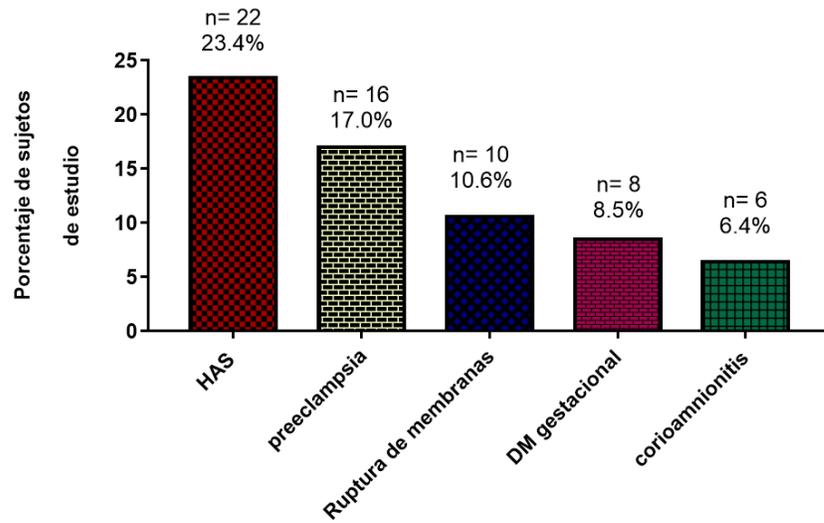


Figura 3: Análisis descriptivo de acuerdo a la incidencia en la mujer gestante. Los datos se expresan en número de casos y porcentaje. HAS: hipertensión arterial sistémica, DM: diabetes.

Por su parte la población presentó una incidencia de ROP de 44.68 % (42) casos al momento de su evaluación por oftalmología, en distintos grados. Destacó que de acuerdo a los estadios ROP I presentó 31.9% (30), ROP II 6.4% (6) y ROP III 3.19% (3) (Figura 4); el resto de los pacientes presentaron diversidad de diagnóstico tales como vascularización inmadura.

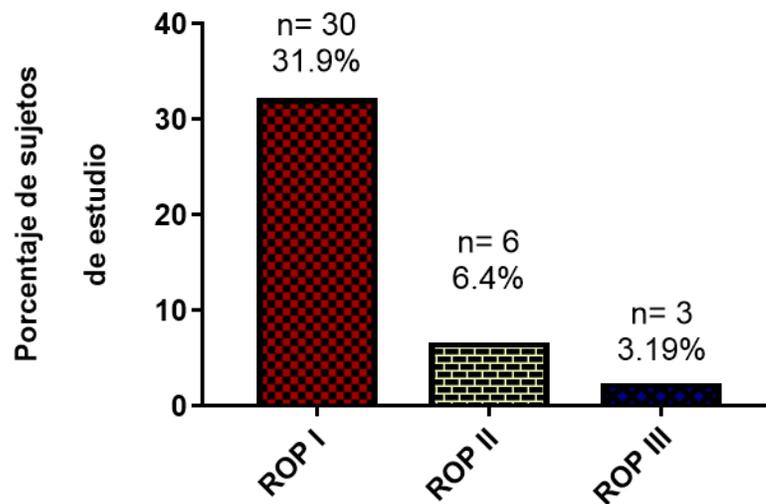


Figura 4: análisis descriptivo de la población de acuerdo al estadio de Retinopatía del prematuro. Los datos se presentan en porcentajes absolutos.

Al realizar el análisis de acuerdo a los cambios vasculares de la retina afectada por ROP, destacó que la mayoría 31.3% (30) fueron plus y 9.57% (9) no plus (figura 5).

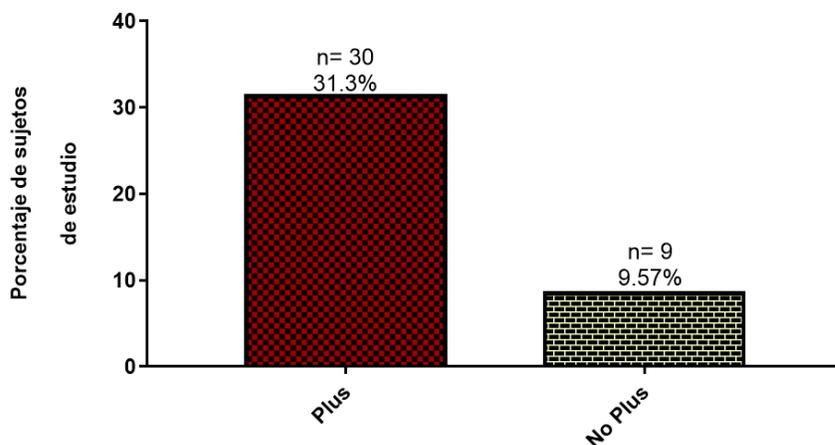


Figura 5: análisis descriptivo de la población de acuerdo al estadio de Retinopatía del prematuro. Los datos se presentan en porcentajes absolutos.

En un subanálisis destacó que 3 pacientes presentaron ROP agresiva vs 39 que presentaron ROP sin datos de agresividad (Figura 6).

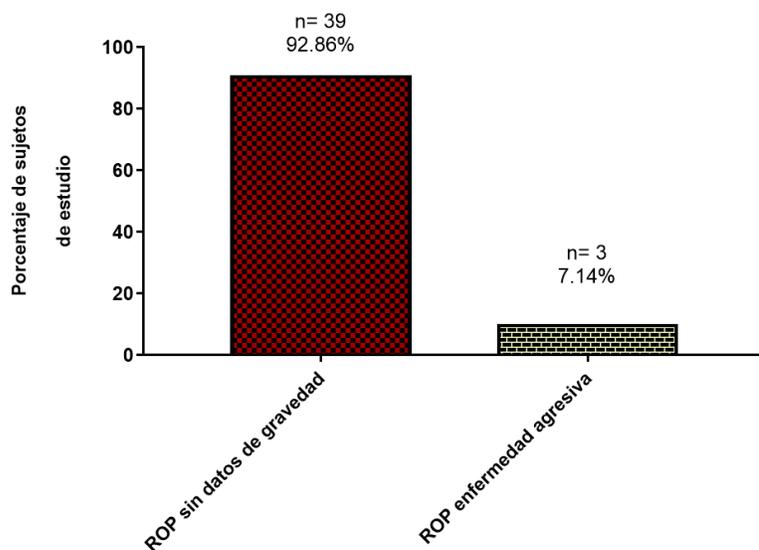


Figura 6: análisis descriptivo de la población de acuerdo a la agresividad de la Retinopatía del prematuro. Los datos se presentan en porcentajes absolutos

Dentro del sub análisis, 3 pacientes presentaron ROP tipo I o agresivo que requirieron tratamiento, mientras 1 paciente de ellos presento ROP tipo II. Específicamente, El 75% (3) de estos pacientes presentaron afectaciones en zona 1 vs 25% (1) en zona 2. En cuanto al estadio de la enfermedad el 50% (2) presentaron estadio 3 y el 50% (2) restante 1. Por su parte el 75% (3) de ellos recibieron tratamiento con inyección intravítrea con anti-angiogénico (tabla2).

Tabla 2: Presentación de casos y diagnósticos de pacientes con tratamientos

Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Dx: ROP agresiva estadio 1, zona I, enfermedad PLUS.	Dx: ROP agresiva estadio 3, zona I, enfermedad Pre-Plus.	Dx: ROP tipo II, estadio 3, zona II. Enfermedad no PLUS. En regresión.	Dx: ROP tipo II, evolucionó a tipo I. Estadio 1, zona I. Enfermedad no PLUS.
Tx: inyección intravítrea con anti-angiogénico	Tx: inyección intravítrea con anti-angiogenico	Sin tratamiento	Tx: inyección intravítrea con antiangiogénico

Dx: diagnóstico, Tx: tratamiento, ROP: Retinopatía del prematuro

Al margen en el análisis de datos clínicos de la población, se decidió obtener los intervalos de confianza para los datos clínicos como ganancia de peso diaria, peso al nacer, edad gestacional y días de estancia hospitalaria de acuerdo al tipo o diagnóstico de ROP con el fin de conocer su predisposición por parte de los 4 pacientes con enfermedad agresiva (tabla 3).

Tabla 3: Análisis del intervalo de confianza para cada uno de los tipos de ROP detectados

Variable	ROP agresiva	ROP 1	ROP 2	ROP 3
Ganancia día (g)	11.23 (4.96 – 17.50)	12.89 (10.58 – 15.19)	13.53 (12.28 – 14.78)	-6.95 (-44.52 – 30.62)
Ganancia de peso total (g)	233.33 (146.12 – 320.55)	127.88 (90.29 – 165.47)	133.33 (29.94 – 236.73)	133 (43.83 – 222.17)
Días de estancia hospitalaria	58.33 (33 – 83)	63.44 (55 – 71)	61.66 (30 – 92)	64.4 (26 – 102)
Peso al nacer (g)	1336.66 (1106.30 - 1567.03)	1089.20 (1001.27 – 1177.13)	1273 (1015.53 – 1531.13)	1114 (803.39 – 1424.61)

Análisis de acuerdo a la distribución de variables predictivas relacionadas con ROP. Los datos se presentan de acuerdo al intervalo de confianza 95% para cada una de las poblaciones con respecto a su diagnóstico. g: gramos.

Por su parte la reducción de estudios en la población fue de un 14.28% (6) vs aquellos pacientes que durante el intervalo de seguimiento continuaron en observación 85.72% (36) (figura 7).

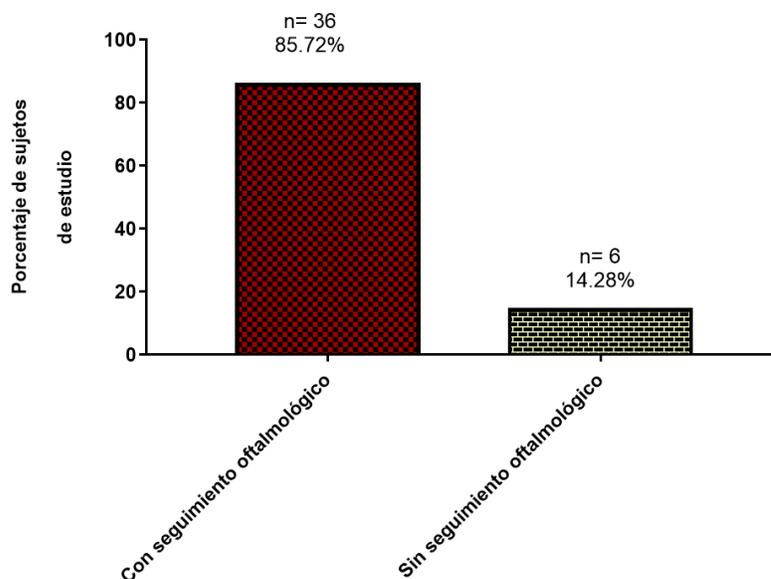


Figura 7: Análisis descriptivo de acuerdo a los datos en relación a la reducción de estudios en la población. Los datos se presentan en número de casos y porcentajes.

En cuanto los procedimientos de rescate cardiovascular, destacó que solamente 2.1% (2) pacientes no requirieron algún tipo de reanimación, mientras que las maniobras avanzadas fueron empleadas en 63.8% (60), seguido de maniobras básicas 31.9% (30) (figura 8).

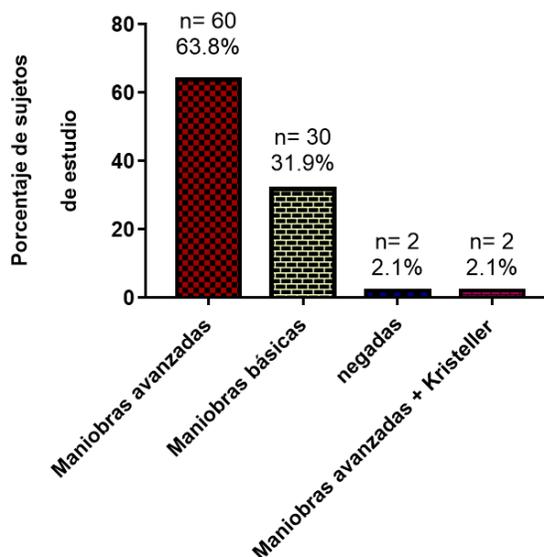


Figura 8: Análisis descriptivo de acuerdo a los datos presentados de reanimación en la población. Los datos se presentan en número de casos y porcentajes.

Para aceptar la hipótesis nula o alterna del presente, se procedió a realizar un análisis de ganancia de peso a lo largo de la estancia hospitalaria, con cortes específicos al día 10, 19, 20, 29, 30 y 39; como primer paso. Específicamente, los datos de ganancias de peso fueron muy similares entre grupos ROP vs no ROP, sólo en el intervalo comprendido del día 20 al 29 los neonatos con ROP mostraron una ganancia superior con una $p: 0.019$. Por el resto de datos se comportó de manera independiente (figura 9).

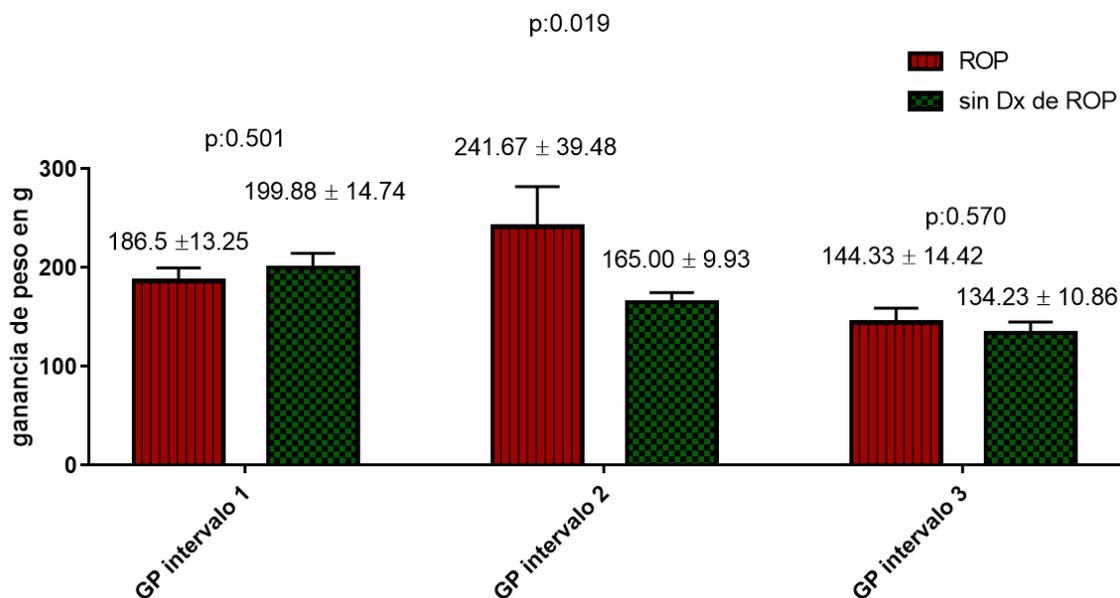


Figura 9: Análisis comparativo de acuerdo al intervalo de tiempo analizado en relación a la ganancia de peso. Los datos se presentan en medias y desviación estándar. Se realizó una prueba de T-Student y se consideró un resultado de $p \leq 0.05$ como significativo.

Continuando bajo este concepto se calculó la ganancia de peso diaria por parte de los neonatos y si presentaban una ganancia ≥ 14 g día, en el grupo de ROP mostraron 10.38 ± 12.41 g, mientras que el grupo sin ROP presentó una media de 10.94 ± 4.89 , que mostró una $p: 0.785$ (figura 10).

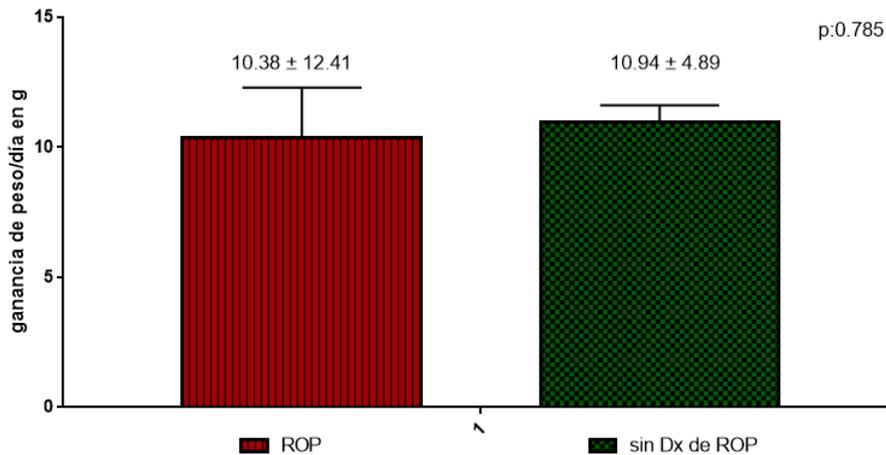


Figura 10: Análisis comparativo de acuerdo a la ganancia de peso diaria. Los datos se presentan en medias y desviación estándar. Se realizó una prueba de T-Student y se consideró un resultado de $p \leq 0.05$ como significativo.

Para terminar de contestar el objetivo principal se realizó un subanálisis ganancia de peso sólo en los pacientes que presentaban ROP al inicio del estudio y como esto se modificó, dado que el 12.7% (12) de la población total tuvo una regresión espontánea, de forma satisfactoria el diagnóstico. Donde el grupo positivo a ROP posterior al seguimiento mostró una ganancia de peso 9.53 ± 14.45 vs sin ROP 12.50 ± 4.06 con una $p: 0.276$ (figura 11).

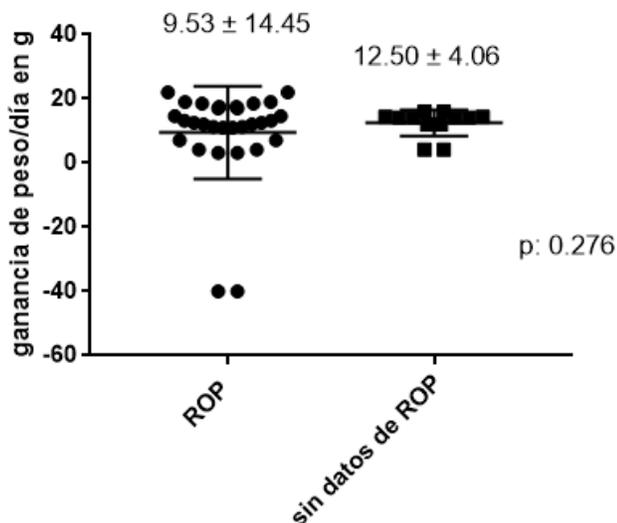


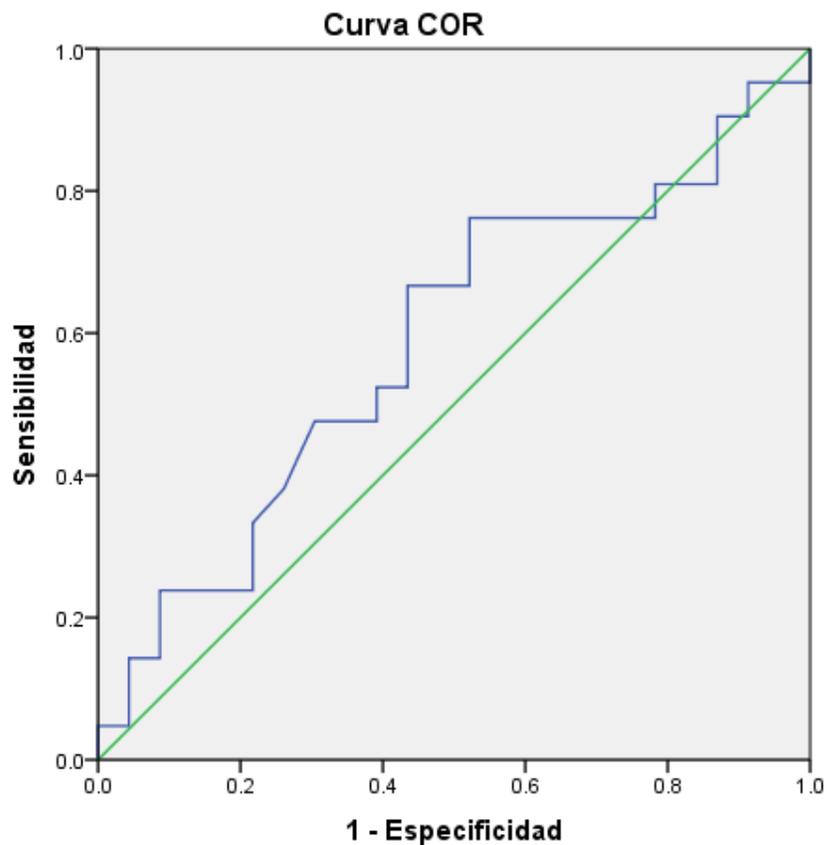
Figura 11: Análisis comparativo de acuerdo a la ganancia de peso diaria entre la población que logró resolver ROP vs aquellos que no. Los datos se presentan en medias y desviación estándar. Se realizó una prueba de T-Student y se consideró un resultado de $p \leq 0.05$ como significativo.

Bajo los mismos lineamientos, se decidió comparar el resto de las variables cuantitativas en dichos grupos a fin de conocer si su aumento o disminución predisponía a los pacientes para la resolución de la ROP o no. Destaco que solamente la edad gestacional, días de nutrición parenteral y peso al nacer, alcanzaron una significancia estadística ($p \leq 0.05$), mientras que el apoyo ventilatorio como CPAP y el empleo de ventilador no presentaron significancia estadística con el desenlace que tomó la ROP (Tabla 2).

	ROP	Media	Desviación estándar	P
Edad gestacional	Sí	29.367	2.13	0.004
	No	31.833	2.20	
DEIH	Sí	66.00	20.02	0.185
	No	54.00	27.17	
Días con ventilador	Sí	25.00	27.24	0.127
	No	11.20	7.28	
Días CPAP	Sí	7.93	7.12	0.105
	No	4.00	3.77	
Días con puntas nasales	Sí	11.87	5.58	0.961
	No	12.00	8.62	
Días con dieta enteral	Sí	62.13	17.24	0.103
	No	50.83	25.36	
Días con NPT	Sí	11.77	12.73	0.046
	No	5.75	4.16	
Peso al nacer	Sí	1,096	214.401	0.019
	No	1,296.67	234.45	

Tabla 4: análisis comparativo de las variables clínicas en relación al grupo que terminó con ROP vs aquellos que no. Los datos se presentan en media y desviación estándar. DEIH: días de estancia hospitalaria. CPAP: sistema de presión positiva, NPT: nutrición parenteral total. Se realizó una T-Student y se consideró un resultado de $P \leq 0.05$ como significativo.

Finalmente, se decidió realizar un análisis de especificidad y sensibilidad, con el objetivo de describir el punto de corte en la población para el desarrollo de ROP, destacó que presentó un área bajo la curva 0.587 y no fue significativo dicho análisis. Sin embargo, en la población un valor de ganancia diaria de 4.6g presentó una sensibilidad de 81.0% y una especificidad del 87.0% (figura 12).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: GANANCIA DÍA

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.587	.062	.160	.466	.708

Figura 12: análisis de especificidad y sensibilidad para el valor de corte respecto a ROP en la población. Se realizó una curva de ROC con una prueba de long rang con el objetivo de establecer la especificidad y sensibilidad en la población. Se consideró significativo un $p < 0.05$.

XIII. DISCUSIÓN

El diagnóstico de ROP en el prematuro es una de las principales causas de ceguera en edades posteriores. Dicho diagnóstico inclusive se ha asociado con 14% de los casos de ceguera. No obstante, el problema no termina ahí, puesto que al revisar en la literatura el problema de ROP parece contar con un impacto económico significativo, por lo que las estrategias empleadas durante la evolución de los neonatos es clave para su desenlace ¹

Hasta ahora el tamizaje descrito en la literatura ha demostrado ser de utilidad al tratar de asociar los estadios de ROP con la edad gestacional, peso en el nacimiento y ganancia de peso diaria ^{5,6,37}. En el presente análisis se incluyeron 94 infantes con factores de riesgo para el desarrollo de ROP, destacó que se presentaron ROP I, II y III; en 38 y 4 más con datos de severidad de los 94 infantes. Al tratar de relacionar con los datos señalados anteriormente destacó que la edad gestacional fue menor en los pacientes con algún estadio de ROP ($p:0.004$) y el peso del recién nacido ($p:0.019$) mostraron una relación significativa.

En concordancia con el peso en el nacimiento se localizó un metaanálisis realizado en hospitales de Estados Unidos de América. Binenbaum y cols. analizaron 7483 pacientes donde la media fue de 1,099 g, con de edad gestacional media de 28 semanas (22 – 35) y proporción mayoritaria de hombres (52.2%) vs mujeres (47.8%) ³⁸. Dichos datos presentan un ligero grado de similitud a los presentados en la población del hospital de la mujer, puesto que el peso mostró 1,156 g, edad gestacional media de 30 (28 – 35) y 51.10% de la población eran hombres.

En el mismo estudio publicado por Binenbaum y cols, establecieron condiciones muy similares al presente puesto que evaluaron a su población en los mismos intervalos de 10 a 19, 20 a 29 y 30 a 39. Y con ello señalaron que las ganancias de peso menores a 120 g, 180 g y 170 durante esos periodos predecían hasta en un 100% el desarrollo de algún estadio de ROP. Contrario a ello, en la población se mostraron ganancias de peso mayores en dichos intervalos y no mostró una diferencia significativa ya sea mayor o menor la población con ROP vs aquellos que no tenía ROP, por lo que la población mexicana analizada difiere de lo señalado por Binenbaum y cols³⁸.

Lo anterior podría ser reflejo de la atención médico nutricional que recibieron los pacientes, dado que presentaron un incremento de peso significativamente mayor los pacientes con ROP vs aquellos que resolvieron durante los días 20 a 29. Sin embargo, no se debe descartar el papel

clínico que representó en los pacientes que remitieron ROP dado que mostraban mayor edad gestacional y peso al nacer; estadísticamente significativos, por lo que podría ser un factor de confusión tomar en cuenta esa aceleración en el desarrollo. Dichos datos fueron corroborados por Acevedo-Olguín en la misma Ciudad de México, en pacientes con edad gestacional adecuada y un peso menor o adecuado para la edad; donde señalaron una desaceleración en la ganancia durante la semana uno y su recuperación en la semana 2 a 6, pero, igualmente una desaceleración posterior a la semana 7³⁹. Estos datos podrían asemejarse a los mostrados en la población, no obstante, no corresponden los tiempos, por lo que podría ser efecto de la prematurez o el estado comprometido severo que presentaban por sus condiciones clínicas vs la población analizada por Acevedo-Olguín y cols.

En condiciones distintas a las expuestas por Binbaum y cols, pero, posiblemente no muy alejadas de la población del hospital de la mujer, se localizó un análisis publicado por Milad Azami y cols. en Irán, con 18,000 pacientes en una recopilación de 42 estudios, donde señala que la incidencia de ROP fue de 23.5% con una incidencia mayor de ROP II⁴⁰, dato que difiere del presente estudio puesto que se encontró en estos pacientes una incidencia de 44.68% con una mayor incidencia de ROP I. Sin embargo, al igual que Binbaum y cols. Concuerdan en algunos factores de riesgo y señalan que los principales factores de riesgo para ROP son la edad gestacional, peso al nacer, dificultad respiratoria y hemorragia ventricular intraventricular. De estos el presente se puede asumir que los factores de riesgo replicados en la población fueron peso bajo al nacer, edad gestacional y el presente diverge con Milad Azami y cols. en cuanto a las complicaciones maternas señalaron que los estados hipertensivos disminuyeron la incidencia del problema y en la población n=14 (14.9%) de las pacientes con HAS dieron a luz a un neonato con ROP (p: 0.036).

En cuanto al rol que juegan los estados hipertensivos en otras publicaciones que no se asocian con ROP, está claro que el crecimiento intrauterino se ve afectado. Específicamente TingTing Zhu y Cols. Realizó un metaanálisis donde asociaron ROP con estados hipertensivos donde para su análisis incluyeron 5388 casos de ROP y tampoco lograron asociar estos cambios hemodinámicos con ROP⁴¹. Por lo anterior y al margen de los datos aquí mostrados podríamos asumir que se deben continuar con la colaboración entre los servicios de obstétrica y neonatología en el hospital de la mujer con el objetivo de enfocar los esfuerzos a incrementar la población y conocer si tiene o no relación los estados hipertensivos en el hospital sede del estudio.

Entre otro de los factores que se reconoce como parte de la atención médica para neonatos con ROP se encuentran las medidas nutricionales como nutrición enteral y parenteral total o parcial. En el presente, al igual que lo señalado por Jennifer L Fang y cols. Señalaron que la nutrición parenteral reduce el riesgo de mortalidad (RR 0.58, 95% CI, 0.45-0.74)⁴². Cabe destacar que en el presente estudio los neonatos con ROP tuvieron mayor cantidad de días la NPT, por lo que se atendió de acuerdo a lo señalado en la literatura. Sin embargo, por el corto número de pacientes no se logró estimar si esto se relaciona o no con la mortalidad de los pacientes.

Por lo anterior, se puede comentar que los factores asociados a un estado crónico o posterior a los 39 días de ROP en la población fueron:

- Bajo peso al nacer
- Menor edad gestacional
- Mayor requerimiento de NPT

Datos que concuerdan con lo expuesto anteriormente por autores como Jenifer L Fang, TingTing Zhang, Sam Athikarisamy y Binenbaum con análisis epidemiológicos. Y existen otros a corroborar o desmentir como el uso de CPAP y cámara cefálica que en el presente mostró una tendencia estadística^{38,40-42}.

Destacó que en este análisis se acepta la hipótesis nula que establece que la ganancia de peso es independiente al diagnóstico de ROP durante la estancia hospitalaria, puesto que a pesar de mostrar un menor valor en la ganancia de peso de los infantes con ROP vs los que lograron resolver no alcanzó valores significativos con medias de 9.53 ± 14.45 vs sin ROP 12.50 ± 4.06 con una $p: 0.276$. Por lo anterior se recomienda continuar con los esfuerzos para la monitorización de ROP en la población, puesto que el presente estudio podría componer la adecuación para el diseño de nuevos parámetros en la población mexicana.

Finalmente, se debe reconocer que este estudio puede presentar algunas limitantes lo cual implica que los resultados mostrados sólo aplican en la población del Hospital de la Mujer en Ciudad de México. Sin embargo, presentó algunas fortalezas como la propia iniciativa para el registro de ROP rubro en el cual el hospital no contaba con antecedentes que magnificaran el problema. No obstante, para posteriores análisis sugerimos incrementar el número de pacientes a través de una alianza o programa para la detección y tratamiento de ROP en clínicas que se edifiquen dentro de

hospitales de secretaria de salud de la Ciudad de México, donde se evalúen las distintas terapias o intervenciones propuestas en la literatura internacional. Dicho problema limitó los análisis de especificidad y sensibilidad con el objetivo de conocer el valor negativo para persistencia de ROP o su solución.

XIV. CONCLUSIONES

- La población con ROP no mostró valores menores estadísticamente significativos en relación a sus pares que remitieron el diagnóstico de ROP. La ganancia de peso fue de 9.53 ± 14.45 vs sin ROP 12.50 ± 4.06 con una p: 0.276. al no presentar diferencias estadísticamente significativas, el peso no fue un factor protector estadísticamente significativo en la población.
- Los pacientes con ROP mostraron valores menores estadísticamente significativos en relación al Peso al nacer, semanas de gestación y como parte de las complicaciones maternas los estados hipertensivos se asociaron con el desarrollo de ROP.
- Los pacientes con remisión de ROP mostraron menores requerimientos de NPT, Ventilador, CPAP y días de estancia hospitalaria. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos.
- La ganancia de peso por intervalos de 10 a 19, 20 a 29 y 30 a 39 días; sólo mostró significancia estadística de 20 a 29 días de forma controversial al mostrar mayores incrementos en los neonatos con ROP. Los datos divergen de los mostrados en la literatura.

XV. REFERENCIAS

1. Niklasson A, Engström E, Hård AL, Wikland KA, Hellström A. Growth in Very Preterm Children: A Longitudinal Study. *Pediatr Res*. 2003;54(6):899–905.
2. Zepeda-Romero LC, Hařd AL, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, et al. Prediction of Retinopathy of Prematurity Using the Screening Algorithm WINROP in a Mexican Population of Preterm Infants. *Archives of Ophthalmology*. 2012 Jun 1;130(6):720–3.
3. Binenbaum G, Bell EF, Donohue P, Quinn G, Shaffer J, Tomlinson LA, et al. Development of modified screening criteria for retinopathy of prematurity primary results from the postnatal growth and retinopathy of prematurity study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(9):1034–40.
4. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: Analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology*. 2004 Jul 1;111(7):1317–25.
5. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(5):622–7.
6. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procyanoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)*. 2012;26(3):400–6.
7. OMS;Organización Mundial de la Salud. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Retinopatía De La Prematuridad. Guia practica para el manejo de la retinopatía. 2018. 1–157 p.
8. Shiraki A, Fukushima Y, Kawasaki R, Sakaguchi H, Mitsuhashi M, Ineyama H, et al. Retrospective Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Criteria in a Japanese Cohort. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:50–3.
9. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan R v., Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct 1;128(10):e51–68.
10. Yabas Kiziloglu O, Coskun Y, Akman I. Assessment of the G-ROP study criteria for predicting retinopathy of prematurity: results from a tertiary centre in Turkey. *Int Ophthalmol*. 2020;40(7):1647–52.
11. Shah PK. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*.

- 2016;5(1):35.
12. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 I):280–9.
 13. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(SUPPL. 1):35–49.
 14. Sohaila A, Tikmani SS, Khan IA, Atiq H, Akhtar ASM, Kumar P, et al. Frequency of retinopathy of prematurity in premature neonates with a birth weight below 1500 grams and a gestational age less than 32 weeks: A study from a tertiary care hospital in a lower-middle income country... *PLoS One*. 2014;9(7):7–10.
 15. Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol*. 2002 Dec 1;86(12):1399–402.
 16. García H, González-Cabello H, Soriano-Beltrán CA, Soto-Dávila MA, Vázquez-Lara Y, Hernández-Galván C. Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una Unidad de Cuidados intensivos neonatales. *Gac Med Mex*. 2018;154(5):561–8.
 17. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003 Dec 16;3.
 18. Lomuto CC, Galina L, Brussa M, Quiroga A, Alda E, Beníteza AM, et al. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(1):24–30.
 19. Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianoy RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(11):1432–6.
 20. Freitas AM, Mörschbacher R, Thorell MR, Rhoden EL. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: A retrospective cohort study. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4(1):1–8.
 21. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:77–119.
 22. CENETEC. Guía de Práctica Clínica. Detección, diagnóstico, y tratamiento de la retinopatía del prematuro. GCP. 2015;
 23. Liegl R, Hellström A, Smith LEH. Retinopathy of prematurity: The need for prevention. *Eye*

- Brain. 2016;8:91–102.
24. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
 25. Grupo ROP Argentina. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP). [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. 2016 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.google.com/search?q=Grupo+ROP+Argentina.+%282016%29.+Guía+de+Práctica+Clínica+para+la+prevención%2C+diagnóstico+y+tratamiento+de+la+Retinopatía+del+Prematuro+%28ROP%29.+Buenos+Aires%3A+Ministerio+de+Salud+de+la+Nación.+Disponible+en%3A+http%3A>
 26. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. 2013.
 27. Mujer LA, El D, Puerperio PY, La YDE. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. 2016;1–67.
 28. Lucey J. F. & DB. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Buscar con Google. Pediatrics*. 1984;73(1):86–96.
 29. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(1).
 30. Lermann VL, Borges Fortes Filho J, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):27–32.
 31. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(1).
 32. American Academy of ophthalmology (AAO). Retinopathy of Prematurity - Latin America - American Academy of Ophthalmology [Internet]. En: latin American Guidlenes. 2013 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.aao.org/topic-detail/retinopathy-of-prematurity--latin-america#REFERENCES>
 33. Organization WH. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016;
 34. Royal college of Paediatrics and Child Health Rco, BAPM. Guideline for the Screening of

- retinopathy of prematurity [Internet]. 2008 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/screening-retinopathy-prematurity-rop-clinical-guideline>
35. Ueda K, Miki A, Nakai S, Yanagisawa S, Nomura K, Nakamura M. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the weight gain, insulin-like growth factor 1, and neonatal retinopathy of prematurity algorithm in a Japanese population of preterm infants. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(2):223–7.
 36. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic Effects of Retinopathy of Prematurity Screening Examinations. *Adv Neonatal Care*. 2011 Aug;11(4):291.
 37. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3).
 38. Binenbaum G, Bell EF, Donohue P, Quinn G, Shaffer J, Tomlinson LA, et al. Development of modified screening criteria for retinopathy of prematurity primary results from the postnatal growth and retinopathy of prematurity study. In: *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association; 2018. p. 1034–40.
 39. Laura Acevedo-Olguín A, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, José González-Morán R, Rendón-Macías ME. Crecimiento ponderal intrahospitalario en pretérminos de peso adecuado y bajo al nacimiento [Internet]. Vol. 85, ARTÍCULO ORIGINAL. 2018. Available from: www.medigraphic.org.mx
 40. Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: A systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *BMC Ophthalmology*. BioMed Central; 2018.
 41. Zhu TT, Zhang L, Zhao FY, Qu Y, Mu D. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2017.
 42. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Hassan Murad M, Alahdab F. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Apr 1;137(4).

XVI. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS				
DATOS DEL PACIENTE				
Nombre			ID	
Sexo		Fecha de nacimiento	Edad Gestacional	
Diagnóstico(s) de ingreso			Fecha de ingreso	
Diagnóstico(s) de egreso			Fecha de egreso	
DATOS DE NACIMIENTO				
Peso al nacimiento		Talla al nacimiento	Apgar	
Vía de nacimiento		Gasometría de cordón umbilical		
Reanimación neonatal				
Malformaciones detectadas				
DATOS DE LA MADRE				
Edad materna		Numero de Gesta	A ___ P ___ C ___	
Estado de origen		Municipio de origen	Estado de salud	
Escolaridad		Ocupación	Nivel Socioeconomico	
Inicio de control prenatal	1 ___ 2 ___ 3	No. Consultas	Vacuna: Td ___	Influenza ___
Tamizaje ITS:	VDRL ___	VIH ___ Otros:	No. USG (hallazgos)	
Diabetes gestacional:		Enfermedad hipertensiva		
Infecciones (especifique)				
Otros (especifique)				
Corioamnioitís:				
CONDICIONES DE HOSPITALIZACION				
<i>Neurológico:</i>	Sedación		Analgesia	
Crisis convulsivas		Tratamiento		
USG tf (fecha/hallazgo)			HIDROCEFALIA	
<i>Hemodinámico</i>	Soporte cardiovascular	SI ___ NO ___	Cual?	
Tiempo		Uso de esteroide a dosis de choque	SI ___ NO ___	
<i>Ventilatorio</i>	IOT	Inicio	Termino	
PIP máxima		PEEP máxima		
FiO2	máxima		promedio	
CPAP	Inicio		Termino	
FiO2	máxima		promedio	
Cámara cefálica	Inicio		Termino	
FiO2	máxima		promedio	
Puntas nasales	Inicio		Termino	
FiO2	máxima		promedio	
Saturación	máxima		promedio	
<i>Gastrometabolico</i>	Enteral	Inicio	Termino	
	Parenteral	Inicio	Termino	
	Ayuno	Inicio	Termino	
<i>Hemato infeccioso</i>	Antibióticos	Inicio	Termino	
	Especifique esquemas			
VIGILANCIA DIARIA DE PESO				
Día	Peso 1	Peso 2		
Peso día 10 y día 19	1200	1400	200	GRUPO A
Peso día 20 y peso día 29	1410	1589	179	GRUPO B
Peso día 30 y peso día 39	1590	1700	110	GRUPO C
VIGILANCIA DE LA VALORACION OFTALMOLOGICA				
Día de valoración		Médico	Tratamiento	
Diagnóstico 1			Cual	
Día de valoración		Médico	Tratamiento	
Diagnóstico 2			Cual	
Día de valoración		Médico	Tratamiento	
Diagnóstico 3			Cual	
Otros				

“CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2021-2022”

Actividades	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
Búsqueda Bibliográfica	X															
Marco teórico - Antecedentes		X														
Marco teórico - Planteamiento del Problema			X													
Marco teórico - Justificación y Objetivos				X												
Material y métodos Análisis estadístico					X	X	X									
Recolección de datos								X	X	X	X	X	X			
Procesamiento de la información														X	X	
Análisis de la Información														X	X	
Presentación de la tesis																X

