



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

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

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE  
RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN EL SERVICIO DE  
NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA  
DRA. ALEJANDRA ÁVILA DOMÍNGUEZ**

**TUTOR  
DR. HÉCTOR MACÍAS AVILÉS**

**ASESORES METODOLÓGICOS  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA  
FIS. MAT. FERNANDO S. GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO.

2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# INDICE

I.	Resumen.....	2
II.	Antecedentes.....	4
	2.1 Definición del problema.....	4
	2.2 Historia.....	4
	2.3 Epidemiología.....	5
	2.4 Embriología de la retina.....	6
	2.5 Fisiopatología.....	6
	2.6 Factores de riesgo.....	8
	2.7 Screening.....	9
	2.8 Clasificación.....	11
	2.9 Tratamiento.....	13
	2.10 Secuelas.....	15
	2.11 Prevención.....	16
III.	Planteamiento del problema.....	18
	3.1 Pregunta de investigación.....	18
IV.	Justificación.....	18
V.	Objetivo general.....	19
VI.	Objetivos específicos.....	19
VII.	Material y métodos.....	19
	7.1 Clasificación de la investigación.....	19
	7.2 Criterios de selección.....	19
	7.2.1 Criterios de inclusión.....	19
	7.2.2 Criterios de exclusión.....	20
	7.3 Variables a investigar.....	20
	7.4 Tamaño de la muestra.....	23
	7.5 Análisis estadístico.....	23
VIII.	Resultados.....	24
	8.1 Características de los pacientes estudiados.....	24
	8.2 Retinopatía del prematuro.....	26
	8.3 Factores de riesgo estudiados.....	29
IX.	Discusión.....	32
X.	Conclusión.....	34
XI.	Bibliografía.....	35
XII.	Anexos.....	38
	12.1 Cronograma de actividades.....	38

## I. RESUMEN

### Introducción

La retinopatía del prematuro se debe a un desorden en la vasoproliferación, esto puede llegar a comprometer la visión del paciente debido a complicaciones como errores de refracción, desprendimiento de retina o ceguera, siendo esta última la causa del 25% de ceguera infantil prevenible con el tratamiento adecuado, esto se puede ofrecer gracias a un programa de screening que capte a los pacientes en riesgo y así poder ofrecer un tratamiento.

### Justificación

Es importante desarrollar un programa de cribado para los pacientes en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, ya que se considera una causa de ceguera prevenible.

### Planteamiento del problema

Los pacientes prematuros, al no haber podido desarrollarse en un ambiente intrauterino, requieren tratamientos invasivos para ayudarlos a que logren su desarrollo en un ambiente extrauterino, lo que puede llevar al desarrollo de múltiples complicaciones, como la retinopatía del prematuro.

### Objetivo

Determinar los principales factores de riesgo para el desarrollo de la retinopatía del prematuro en el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, para poder establecer un programa de cribado adecuado, y así evitar las complicaciones asociadas a este padecimiento.

### Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo, descriptivo y retrolectivo.

### Criterios de selección

Inclusión: expedientes de pacientes con diagnóstico de Retinopatía del prematuro, atendidos en el servicio de Neonatología desde enero de 2010, hasta diciembre de 2018, ambos sexos, que se haya dado seguimiento en la consulta externa de Oftalmología al menos en una ocasión posterior a su egreso, pacientes al nacimiento menores de 36 semanas de gestación.

Exclusión: expedientes incompletos que no proporcionen la información requerida en las variables, pacientes que sólo hayan sido atendidos por el servicio de Oftalmología para tratamiento de Retinopatía del prematuro, sin haber sido atendidos en el servicio de Neonatología.

### Análisis estadístico

Con las variables del estudio se construirá una base de datos en el programa Excel, la cual se exportará al Programa Estadístico SPSS versión 21, con el cual se llevará a cabo el análisis.

### Resultados

El nacimiento antes de las 32 SDG y con peso menor a 1,500 gramos, condiciona el mayor riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro. Los principales factores de riesgo fueron la administración prolongada de oxígeno, así como la NPT, administración de eritropoyetina o transfusión de paquetes globulares, así como la sepsis neonatal.

### Conclusión

Se debe tratar de que la administración de oxígeno sea el menor tiempo posible, además de brindar los cuidados a estos pacientes en las mejores condiciones para evitar el desarrollo de complicaciones. El servicio de Oftalmología debe explicar a los padres el riesgo de no continuar su seguimiento en dicho servicio.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Definición del problema

En 1881 comenzó a utilizarse la primer incubadora en el hospital de maternidad Port Royal de Paris, desarrollada por el doctor Stéphane Tarnier, estaba hecha con paredes de madera rellenas de aserrín, además de una base con agua caliente para guardar el calor; en 1883 se realizó la primer publicación de los resultados observados con estos dispositivos, demostrando que la supervivencia de los pacientes recién nacidos menores de 2 kg aumentó de 35 a 62%.<sup>1</sup> En ese tiempo, la mortalidad de los pacientes prematuros era condicionada por factores que en la actualidad se pueden tratar, como hipotermia, dificultad respiratoria, pérdida de peso o infecciones.

Debido a los avances de la tecnología, se han podido mejorar las condiciones con las que los pacientes prematuros reciben los cuidados necesarios, mejorando así la sobrevida y consiguiendo un objetivo final: el crecimiento y desarrollo óptimos durante la hospitalización. Debido a que los pacientes prematuros requieren de cuidados intensivos para su tratamiento, esto incluye el uso de múltiples medicamentos como el oxígeno, que puede condicionar el desarrollo de complicaciones como la displasia broncopulmonar o la retinopatía del prematuro (ROP) que, en estadios avanzados, puede generar complicaciones como desprendimiento de retina o ceguera.<sup>2</sup>

### 2.2 Historia

En 1942 el oftalmólogo Theodore Terry describió el desarrollo de una membrana blanquecina y vascularizada, al observar el fondo de ojo de los pacientes prematuros menores de 1360 gramos, llamándola fibroplasia retrolental.<sup>3</sup>

En 1949 dos oftalmólogos del hospital Johns Hopkins, William Councilman Owens y Ella Uhler Owens, realizando exámenes sistemáticos de fondo de ojo a pacientes prematuros menores de 1360 gramos al nacimiento, observaron un cambio gradual en los vasos de la retina, mismos que iniciaban entre la tercer y quinta semana de vida, con dilatación de las venas y aumento de la tortuosidad de las arterias de la retina.<sup>4</sup> Este hallazgo condicionó el desarrollo de la “primer epidemia” de ROP, que

se desarrolló aproximadamente entre los años 1948-1952, condicionada por el uso indiscriminado de oxígeno como parte del tratamiento de los pacientes prematuros. La “segunda epidemia” se observó en los años 70, debido a los avances de la tecnología condicionando que pacientes prematuros de menor edad gestacional sobrevivieran, observándose nuevamente el desarrollo de ROP.<sup>2</sup>

### 2.3 Epidemiología

En todo el mundo, aproximadamente el 10% de los nacimientos ocurren antes de la semana 37 de gestación, condicionando que los nacimientos prematuros sean la causa más común de muerte neonatal en el 27%.<sup>5,10</sup> La retinopatía del prematuro es una causa importante de discapacidad visual y ceguera en los pacientes prematuros, calculando una incidencia en el 2010, de 20,000 pacientes con ceguera 12,300 pacientes con discapacidad visual como secuela de ROP en Asia.<sup>7</sup>

En países desarrollados, la incidencia de ROP en pacientes menores de 1,500 gramos es del 60%.<sup>8</sup> La incidencia de ROP severa en pacientes menores de 27 semanas de gestación en varios países desarrollados, quienes cuentan con las mismas facilidades para la atención de los pacientes prematuros, varía considerablemente, mientras que en Suecia se reporta un 35%, en Bélgica un 26%, en Austria, sólo se presenta ROP severa en un 16% de los pacientes.<sup>5</sup> En Estados Unidos se estima que la incidencia de ROP es del 68% en los pacientes prematuros con peso menor a 1250 gramos.<sup>9</sup>

En México la prevalencia de ROP en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación cambia de acuerdo con las diferentes instituciones de salud, variando del 10.6% al 45.8%. En países en vías de desarrollo, esta cifra es variable y depende de los recursos. En América Latina, aproximadamente el 24% de la ceguera infantil es secundaria a ROP, con aproximadamente 24,000 niños afectados.<sup>10</sup> La “tercera epidemia” de ROP, se ha visto en países con recursos insuficientes para la atención prenatal y perinatal, pero que cuentan con una tasa de mortalidad infantil entre 9/1,000 y 60/1,000, la cual es baja, por lo que mayor número de pacientes prematuros sobreviven, pero desarrollan complicaciones secundarias al tratamiento otorgado durante su hospitalización.<sup>2,10</sup>

## 2.4 Embriología de la retina

La retina comienza a formarse en la fosa óptica en el neuroectodermo anterior en el día 23 de la gestación, la vascularización de la retina comienza en el nervio óptico en la semana 12 de gestación, hacia la semana 28 se inicia la migración de los precursores de astrocitos (esenciales para el desarrollo de la vasa vasorum) hacia la retina<sup>11</sup>, misma que termina su desarrollo casi en su totalidad in utero, completándose alrededor de la semana 36 a 40 de gestación.<sup>12</sup> La interrupción de la vascularización normal de la retina debido a un nacimiento prematuro, es el evento inicial de la ROP. La vasculatura se desarrolla en 2 procesos<sup>11</sup>:

1. Vasculogenesis: se refiere al desarrollo de la estructura inicial del plexo de vasos sanguíneos de la retina, se inicia gracias a la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).
2. Angiogenesis: involucra el desarrollo de nuevos vasos, de los preexistentes hacia la semana 17 a 18 de gestación; este proceso se estimula debido a la “hipoxia fisiológica”.<sup>12</sup>

## 2.5 Fisiopatología

La saturación del feto se encuentra en un 60% a 70% por lo que, al nacer un bebé prematuro, se genera un aumento abrupto en la saturación de oxígeno, que además es exacerbado con oxígeno suplementario.<sup>12</sup> El desarrollo de la retinopatía del prematuro se lleva a cabo en 2 fases:

1ª fase: se inhibe la vascularización de la retina debido a la hiperoxia y a la pérdida de nutrientes y factores de crecimiento, que eran proporcionados por la interfaz materno-fetal. La hiperoxia suprime los niveles de VEGF, generando que se detenga el desarrollo vascular normal.<sup>13,14,15</sup>

2ª fase (proliferativa)<sup>12</sup>: se debe completar el desarrollo retiniano, esto requiere aporte de nutrientes y oxígeno, mismos que no pueden ser administrados, por no haberse completado la vascularización. La hipoxia estimula la expresión de factores regulados por oxígeno como la eritropoyetina y VEGF, ambos estimulan la neovascularización de la retina.<sup>12</sup> VEGF se secreta por los astrocitos y las células de Muller (células gliales de la retina); en condiciones normales los astrocitos, al censar la hipoxia, comienzan a secretar VEGF para el desarrollo normal de la retina.



Estos factores de crecimiento generan vasos aberrantes, que no son capaces de aportar los nutrientes necesarios para el desarrollo de la retina.<sup>12</sup> Esta fase comienza alrededor de la semana 32 de edad postmenstrual.<sup>5,12,14</sup>

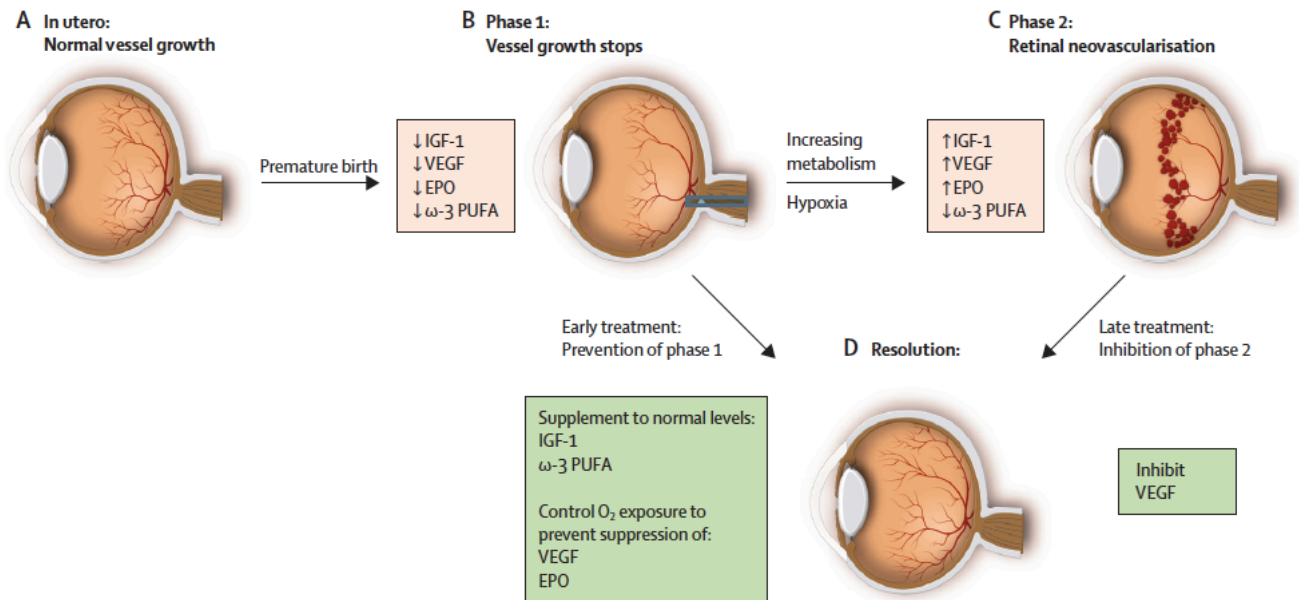


Imagen 1. Progresión de la retinopatía del prematuro<sup>5</sup>

Se ha demostrado que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de ROP, se han visto implicadas citosinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y quimiocinas IL-8, RANTES y MCP-1, producidas por la microglia de la retina.<sup>6</sup>

Otros factores que se han visto implicados en el desarrollo de ROP:

- Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1): importante para el desarrollo fetal, sobre todo durante el tercer trimestre de la gestación; con un nacimiento prematuro disminuyen los niveles de este (ya que las fuentes principales de este factor de crecimiento son la placenta y el líquido amniótico), condicionando mayor riesgo para el desarrollo de ROP, considerado como un biomarcador que identifica a los pacientes en riesgo de desarrollar ROP.<sup>2,6,13</sup>
- Neurotrofinas (BDNF): promueven la supervivencia neuronal y su diferenciación, los pacientes con ROP presentan concentraciones bajas de la neurotrofina 4.<sup>6</sup>

- Metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-9): importantes en el desarrollo fetal, en la respuesta inflamatoria y la angiogénesis. Las especies reactivas de oxígeno, factores de crecimiento, así como varias citosinas, activan su transcripción, altas concentraciones de estas se han asociado a la fase activa de ROP.<sup>6</sup>

## 2.6 Factores de riesgo

Los pacientes prematuros en riesgo de desarrollar ROP con los nacidos antes de las 32 semanas de gestación, además de aquellos con peso menor a 1,500 gramos<sup>16</sup>, además se sabe que los siguientes factores contribuyen al desarrollo de ROP<sup>12,17, 23</sup>:

- Administración prolongada de oxígeno
- Pobre ganancia de peso
- Concentración baja de cortisol
- Hipotensión resistente a dopamina
- Pacientes de raza blanca
- Sexo masculino
- Nacimiento en un hospital aislado que no cuente con recursos necesarios para atención de un paciente prematuro
- Niveles de IGF-1 disminuidos
- Hiperglucemia que condicione tratamiento con insulina: ambos se han asociado al desarrollo de formas severas.<sup>5</sup>
- Tratamiento con esteroides, principalmente un riesgo para pacientes con peso menor para la edad gestacional, se desconoce el mecanismo por el cual aumentan el riesgo de ROP<sup>24</sup>
- Acidosis
- Muerte gemelar
- Eritropoyetina: en los pacientes prematuros el hematocrito disminuye, lo que puede condicionar el uso de eritropoyetina exógena, como alternativa a la transfusión, para el tratamiento de la anemia. Se ha visto la asociación de su uso, con el desarrollo y empeoramiento de ROP.<sup>11</sup>
- Infecciones neonatales, en particular por hongos<sup>5</sup>

Las enfermedades asociadas al desarrollo de ROP son displasia broncopulmonar, hemorragia fetal, hemorragia intraventricular (en especial los grados III y IV)<sup>23,31</sup>, transfusión sanguínea, sepsis, colonización de la vía respiratoria con *Ureaplasma urealyticum*, persistencia del conducto arterioso, además de enterocolitis necrotizante.<sup>17</sup>

Dentro de los factores protectores para ROP, se sabe que la leche materna es una fuente importante de nutrientes, además se ha visto que aumenta la concentración sérica de IGF-1.<sup>6</sup> Otro factor que se ha asociado a prevención es la preeclampsia (no así la hipertensión gestacional), aún sigue en estudio el mecanismo protector.<sup>18</sup>

## 2.7 Screening

En el 2013 se reformó el artículo 61 de la Ley General de Salud, donde se establece que en el recién nacido prematuro debe realizarse revisión del fondo de ojo a la cuarta semana del nacimiento para el diagnóstico temprano y tratamiento de malformaciones que puedan causar ceguera.<sup>20</sup> A pesar de que la tasa de nacimientos prematuros en México se encuentra dentro de las más bajas del continente, con 7.3 por cada 100 nacimientos<sup>21</sup>, sólo la quinta parte de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, cuentan con programas estructurados para realizar el tamiz de ROP.<sup>22</sup>

En España los criterios de inclusión para el cribado de pacientes en riesgo de presentar ROP, se basan en dos principales categorías<sup>23</sup>:

- a) Recién nacido menor de las 32 semanas de gestación o con peso al nacimiento menor de 1,500 gramos
- b) Recién nacido mayor de 32 semanas de gestación, con peso al nacimiento entre 1,500 y 2,000 gramos, con aporte de oxígeno por más de 72 horas o un curso clínico inestable

En México, la Secretaria de Salud y el Grupo ROP México, sugieren el tamizaje a la siguiente población<sup>10</sup>:

- 1) Todos los recién nacido pretérmino de  $\leq 34$  SDG y/o  $< 1,750$  gramos al nacimiento

- 2) A criterio del Neonatólogo para los recién nacidos >34 SDG y con peso al nacimiento  $\geq 1,750$  gramos, que hayan recibido oxígeno suplementario
- 3) A criterio del Neonatólogo, los pacientes prematuros con factores de riesgo asociados

Además, se establece que todos los menores de 32 SDG o menores de 1,500 gramos de peso al nacimiento deben ser examinados para detectar ROP. La revisión de la retina se debe realizar con un oftalmoscopio binocular indirecto, con dilatación pupilar (con tropicamida al 2.5%, se aplican 2 o 3 gotas 1 hora antes del examen de fondo de ojo) y blefarostato y depresión escleral, además se debe realizar por un Oftalmólogo capacitado. En caso de observar inmadurez de la retina se debe repetir el examen dentro de las 2 semanas siguientes, esto es útil para evitar confundir la vasculatura coroidea con vasos de la retina. El examen de fondo de ojo puede ser doloroso para los pacientes, lo que puede condicionar que no se lleve a cabo una exploración adecuada, se recomienda el control de dolor con administración de gotas de anestésico tópico como proparacaína 30 segundos antes de la exploración, además se puede calmar al paciente administrando leche materna o solución con glucosa.<sup>27</sup>

Se recomienda utilizar la edad post-menstrual para determinar el primer examen de fondo de ojo que se realizará al paciente, en la GPC mexicana sobre ROP, se establece el siguiente calendario<sup>10</sup>:

#### Edad del examen inicial (semanas)

EG al nacimiento (semanas)	Edad post-menstrual	Edad cronológica
22	30-31	8-9
23	30-31	7-8
24	30-31	6-7
25	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-26	4-5
32	36-37	4-5

Tabla 1. Calendario para el examen inicial del fondo de ojo, según la edad gestacional al nacimiento<sup>23</sup>

Las fechas para el seguimiento de los pacientes deben ser establecidas por el oftalmólogo, los controles pueden finalizar al cumplir <sup>10,23</sup>:

- Vascularización retiniana completa en 360°
- Edad post-menstrual >45 semanas y ausencia de enfermedad preumbral
- Edad post-menstrual >36 semanas con vascularización en zona III sin signos previos de ROP con, al menos, 2 exploraciones de fondo de ojo
- Regresión de ROP con seguridad de no reactivación

## 2.8 Clasificación

La clasificación original de ROP se publicó en 1985, posteriormente se revisó en 2005 y es la que actualmente se utiliza.<sup>5</sup> En la descripción del examen de fondo de ojo, se debe incluir<sup>28</sup>:

1. Localización de la retina afectada, se divide en 3 zonas
2. Extensión de la enfermedad la cual es registrada como horarios de un reloj o un sector de 30°

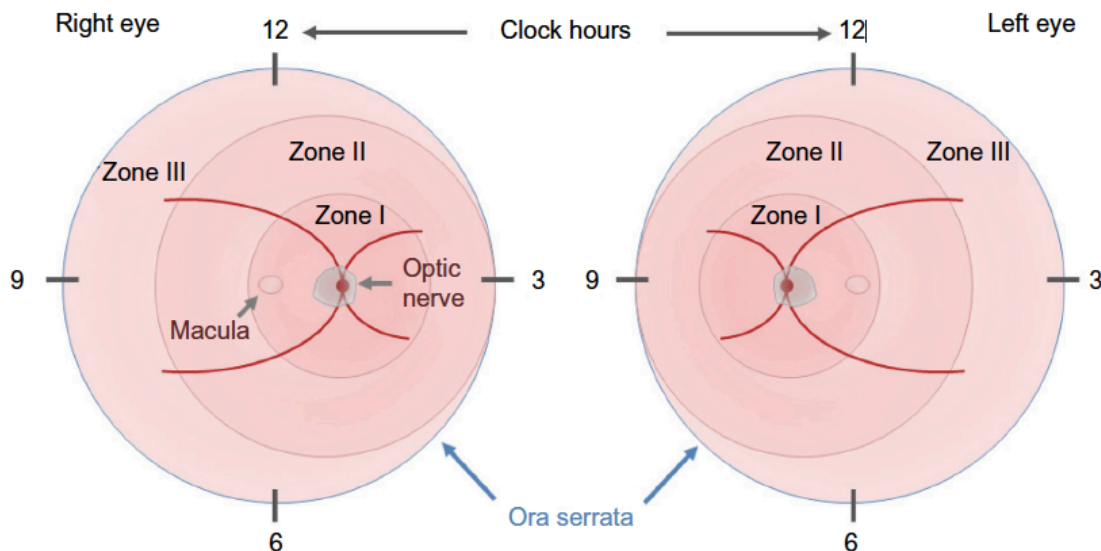


Imagen 2. Representación de la retina de ambos ojos, se observan los límites de cada zona<sup>32</sup>

3. Estadio de la retinopatía en la unión de la retina vascular y avascular<sup>26</sup>:
  1. Se observa línea de demarcación separando retina vascular de la avascular, es probable que presente regresión espontánea
  2. Comienza a surgir una cresta en la zona de demarcación

3. Proliferación fibrovascular o neovascularización extrarretiniana que se extiende al vítreo
4. Desprendimiento de retina parcial
  - i. 4a: desprendimiento extra foveal
  - ii. 4b: desprendimiento foveal
5. Desprendimiento total de la retina

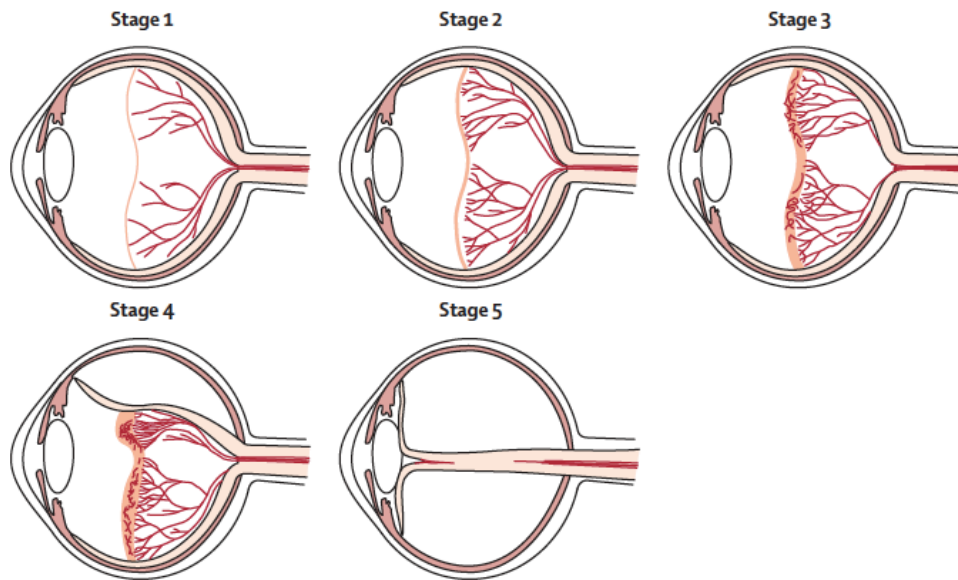


Imagen 3. Estadios de la retinopatía del prematuro<sup>5</sup>

4. Presencia o ausencia de dilatación o tortuosidad de vasos del polo posterior, son signos de progresión de la enfermedad
  - Enfermedad pre-Plus: se observa mayor dilatación vascular y tortuosidad que la “normal”
  - Enfermedad Plus: la dilatación vascular y tortuosidad es aún mayor, al menos presente en 2 cuadrantes de la retina
5. Enfermedad agresiva: localización posterior y progreso rápido hasta un estadio 5, se localiza más frecuente en la zona 1, con importante dilatación y tortuosidad en los 4 cuadrantes, con enfermedad Plus. Puede existir hemorragia entre la zona vascularizada y no vascularizada.
6. ROP severo: lo caracterizan el estadio 3 y la enfermedad Plus, con alto riesgo de un desenlace indeseado. El grupo de estudio CRYO-ROP llama a esto

enfermedad preumbral, con presencia de enfermedad Plus en los 4 cuadrantes, en zona 1 y 2 con estadio 3 en 8 “horas del reloj”.<sup>2</sup>

Un reciente estudio sobre el tratamiento temprano para la retinopatía del prematuro (ETROP), determinó una nueva clasificación de ROP<sup>5</sup>:

- Tipo 1. Requiere tratamiento, forma más agresiva en pacientes con bajo peso al nacimiento:
  - Zona 1: cualquier estadio de ROP con enfermedad Plus, además de estadio 3 sin enfermedad Plus
  - Zona 2: estadio 2 o 3 con enfermedad Plus
- Tipo 2. Requiere seguimiento:
  - Zona 1: estadio 1 o 2 sin enfermedad Plus
  - Zona 2: estadio 3 sin enfermedad plus

## 2.9 Tratamiento

Se sabe que la administración de oxígeno es el principal factor de riesgo para el desarrollo de ROP, por lo que se han realizado diversos estudios para determinar cual debe ser la meta de oxigenación en los pacientes intubados o con otra forma de aporte de oxígeno, uno de ellos determinó como objetivo de saturación de 85-89% para un grupo y de 91-95% para el otro grupo, resultando en un riesgo incrementado de muerte, mientras que se redujo el riesgo de ROP severo en los supervivientes.<sup>33</sup> Actualmente lo más importante es evitar la variabilidad de la saturación de oxígeno, con los niveles establecidos de 90-94%.<sup>31, 34</sup>

El primer tratamiento utilizado fue la crioterapia de la retina avascular, con esto se observó disminución de los resultados desfavorables de un 47.4% a un 25.7%.<sup>17</sup> Desafortunadamente la crioterapia generaba inflamación (parte de la fisiopatología del desarrollo de ROP), además se observaron pocos resultados a comparación de la terapia con láser, la cual se introdujo a partir de 1980.<sup>2</sup> Se puede llegar a utilizar en caso de que se presenten opacidades que imposibiliten la aplicación del láser, coadyuvante al láser en el caso de persistencia de neovascularizaciones o en casos donde se precise tratamiento de urgencia y no se tenga láser.<sup>29</sup>

A continuación, se detallarán los tratamientos disponibles en la actualidad:

- Fotocoagulación con láser: el tratamiento de elección actualmente, se recomienda que se utilice en la ROP severa, realizando ablación de la retina periférica avascular. Se deben realizar disparos de moderada intensidad. Se puede aplicar una sesión más para prevenir nueva neovascularización. Como complicación principal se presenta miopía por adelgazamiento del cristalino.<sup>5</sup> Se debe aplicar máximo en las 48-72 horas posteriores al diagnóstico.<sup>29</sup>
- Anti-VEGF (en la actualidad no aprobado, su uso es off-label): Se utiliza Bevacizumab, aprobado por la FDA para tratamiento de la degeneración macular y la retinopatía diabética. Se aplica intravítreo y ha mostrado éxito para la enfermedad umbral.<sup>30</sup>

Resolución rápida de la neovascularización y la enfermedad Plus
Los vasos periféricos de la retina continúan desarrollándose
Menos invasivo, no requiere anestesia general para su aplicación
Menos prevalencia de miopía comparado con láser, después de 1 año

Tabla 2. Ventajas en el uso de Bevacizumab comparado con láser<sup>17</sup>

Los vasos retinianos periféricos se tardan más tiempo en madurar
Mayor tiempo de seguimiento
Absorción a la circulación sistémica
No se conoce la dosis ponderal que se debe utilizar (se administra la mitad de la dosis de adultos)
Puede haber recurrencia de ROP
Desprendimiento de retina
Riesgo de infección (endofalmitis), aumento de la presión intraocular o hemorragia

Tabla 3. Desventajas del uso de Bevacizumab<sup>17</sup>

Como indicaciones para su uso se encuentran ROP tratada con láser con riesgo de progresión y amenaza de pérdida visual, incapacidad para realizar tratamiento con láser por mala midriasis u opacidades.<sup>29</sup>

- Tratamiento quirúrgico: utilizado para el estadio 5, con resultados limitados en cuanto al pronóstico visual. Actualmente la meta es prevenir el estadio 5 con la vitrectomía, utilizado en caso de diagnosticar estadio 4.<sup>2</sup>



- Sin tratamiento se ha visto que la mayoría de las retinopatías no proliferativas regresan de forma espontánea, pero también se han asociado a alteraciones visuales.

Se considera que debe realizarse tratamiento cuando<sup>31</sup>:

1. Enfermedad umbral: 5 horas contiguas o 8 horas totales de estadio 3 Plus
2. Enfermedad preumbral tipo 1:
  - Zona 1, cualquier estadio con enfermedad Plus
  - Zona 1, estadio 3 sin enfermedad Plus
  - Zona 2, estadio 2 o 3 Plus

## 2.10 Secuelas

La proliferación neovascular puede causar pliegues en la retina, arrastre de la mácula, desprendimiento de retina o ceguera.<sup>35</sup> Además, la regresión de ROP puede no producir secuelas o presentar las siguientes alteraciones:

- Involución de los vasos a una fase fibrotica
- Anormalidades vasculares
- Cambios pigmentarios

Otras complicaciones que se pueden presentar son<sup>17</sup>:

- Cataratas
- Glaucoma
- Defectos en la refracción
  - Ambliopia
  - Anisometropia
  - Estrabismo
  - Astigmatismo
- Nistagmo
- Microftalmia
- Alteraciones en el desarrollo, educativas y sociales

## 2.11 Prevención

Actualmente se encuentran en estudio múltiples estrategias para prevenir o reducir el riesgo de presentar retinopatía del prematuro, a continuación se describen algunas de estas medidas:

- IGF-1: Se ha observado que la suplementación con este factor de crecimiento ayuda a elevar los niveles séricos y disminuir el riesgo de ROP.<sup>6</sup> En un estudio realizado por Hellstrom et al demostró que los pacientes pretérmino que no desarrollan ROP presentan mayores niveles de IGF-1.<sup>19</sup>
- PUFAs: Los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6) se encuentran disminuidos en pacientes prematuros, debido a la pérdida de la transferencia materno-fetal, además la nutrición parenteral, que en ocasiones es necesaria para la nutrición de estos pacientes, no se encuentra adicionada con estos, principalmente con omega-3; se ha demostrado que pueden ser capaces de interferir las dos fases del desarrollo de ROP, además de suprimir la citosina TNF- $\alpha$ .<sup>6,11</sup>
- Antioxidantes: La vitamina E fue el primer recurso utilizado para prevención de ROP, observando que altas dosis de esta disminuían ligeramente el riesgo para desarrollar la enfermedad, pero aumentaban el riesgo de presentar sepsis.<sup>2,11</sup>
- Inhibidores de la ciclooxigenasa: La activación de factores de oxidación genera la activación de mediadores proinflamatorios como los prostanoïdes, mismos que activan la COX-2 como una vía de inflamación. El uso de inhibidores de COX se encuentra actualmente en estudio en modelos animales.<sup>14</sup>
- Propranolol: Bloqueador no selectivo de receptores  $\beta$ , se cree que es capaz de suprimir la acción de VEGF. Algunos estudios han mostrado reducción en la incidencia de ROP con pocos efectos adversos.<sup>14</sup>
- Vitamina D: Se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D en pacientes con peso muy bajo al nacimiento se encuentran en riesgo de presentar ROP. Esta vitamina cuenta con receptores en la retina y tiene efectos inhibiendo la angiogénesis patológica.<sup>25</sup>

- Surfactante: disminuye incidencia de ROP al disminuir la duración de la terapia con oxígeno.<sup>31</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes prematuros, al no haber podido desarrollarse en un ambiente adecuado, requieren tratamientos invasivos para que logren su desarrollo, lo que puede llevar a múltiples complicaciones, como la retinopatía del prematuro. En los hospitales que cuentan con subespecialidad de Neonatología, es preciso contar con un plan de evaluación para estos pacientes, esto para poder abordar a los pacientes en riesgo para evitar que la enfermedad evolucione o se presenten complicaciones. En el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, o se cuenta con un plan de screening de esta enfermedad para los pacientes prematuros, tampoco existe un seguimiento adecuado de los pacientes en el servicio de Oftalmología para su seguimiento en la consulta externa.

#### 3.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de la retinopatía del prematuro en el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría?

### IV. JUSTIFICACIÓN

Es importante desarrollar un programa de screening para los pacientes en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, ya que se considera una causa de ceguera prevenible. En el Instituto Nacional de Pediatría aún no se ha establecido un programa para el abordaje de los pacientes prematuros, en especial para los menores de 32 SDG y con peso al nacimiento menor de 1,500 gramos, que son los que presentan mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

## V. OBJETIVO GENERAL

Determinar los principales factores de riesgo para el desarrollo de la retinopatía del prematuro en el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, además de establecer un programa de screening adecuado y así evitar las complicaciones asociadas a este padecimiento.

## VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría
- Estimar la frecuencia de esta enfermedad en nuestro hospital
- Describir los tratamientos otorgados en nuestra institución
- Determinar el número de pacientes a los que se les dio seguimiento al egreso en el servicio de Oftalmología

## VII. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 Clasificación de la investigación

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y retrolectivo en el Instituto Nacional de Pediatría.

### 7.2 Criterios de selección:

- Criterios de inclusión: expedientes de pacientes con diagnóstico de Retinopatía del prematuro, atendidos en el servicio de Neonatología desde enero de 2010, hasta diciembre de 2018, ambos sexos, que se haya dado seguimiento en la consulta externa de Oftalmología al menos en una ocasión posterior a su egreso, pacientes al nacimiento menores de 34 semanas de gestación.

- Criterios de exclusión: expedientes incompletos que no proporcionen la información requerida en las variables, pacientes que sólo hayan sido atendidos por el servicio de Oftalmología para tratamiento de Retinopatía del prematuro, sin haber sido atendidos en el servicio de Neonatología.

### 7.3 Variables por investigar

A continuación, se presentan las variables que se analizaron en este estudio.

<b>Nombre</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de la variable</b>
Sexo	Condición orgánica determinada de acuerdo con los genitales externos	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Semanas de gestación	Periodo comprendido entre la gestación y el nacimiento, normalmente son de 37 a 42 semanas. De acuerdo con la OMS, los prematuros se clasifican en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prematuro moderado 33-36 SDG</li> <li>- Muy prematuro 28-32 SDG</li> <li>- Prematuro extremo &lt;28 SDG</li> </ul>	Escala	Semanas
Peso al nacimiento	Peso del paciente al nacimiento, normalmente de 2,500 a 3,999 gr	Ordinal	1: Normal (2,501-3,999 gr) 2: Bajo (2,500-1,501 gr) 3: Muy bajo (1,500-1,000 gr) 4: Extremadamente bajo (<999 gr)
Edad al diagnóstico de ROP	Días de vida del paciente cuando se realiza el diagnóstico de retinopatía del prematuro	Escala	Días
Screening	Cribado de los pacientes en riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro. Normalmente se debe realizar de acuerdo con edad post-menstrual del paciente y a las semanas de gestación a su nacimiento	Escala	Días
Consulta en la que se hizo diagnóstico de ROP	Número de valoración en la que se realizó el diagnóstico de retinopatía del prematuro	Nominal	1: Primera 2: Segunda 3: Tercera 4: Cuarta 5: Quinta
Estadio de ROP al diagnóstico	Estadio de la retinopatía del prematuro al diagnóstico	Ordinal	1: Estadio 1 2: Estadio 2 3: Estadio 3 4: Estadio 4

			5: Estadio 5
Subclasificación de ROP al diagnóstico	Término descriptivo que habla de la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior, indicando actividad	Nominal	1: Plus 2: Pre Plus
Tratamiento de ROP	Conjunto de medios que se emplean para curar una enfermedad	Nominal	1: Fotocoagulación con láser 2: Crioterapia 3: Anti VEGF (Bevacizumab) 4: Bevacizumab y fotocoagulación 5: Sin tratamiento
Ojo afectado	Ojo con diagnóstico de retinopatía del prematuro, puede ser bilateral	Nominal	1: Derecho 2: Izquierdo 3: Ambos ojos
Sesiones de tratamiento administradas	Veces que se administró el tratamiento	Escala	Número
Consultas de seguimiento en Oftalmología	Al egreso del paciente de hospitalización, consultas que tuvo en el servicio de Oftalmología	Escala	Número
Diagnóstico final de ROP	En la última nota de Oftalmología, diagnóstico final establecido	Nominal	1: Alta 2: Citada a seguimiento y no acude 3: Buena evolución, no acude a seguimiento 4: Sin complicaciones, no alta
Surfactante	Sustancia que actúa como detergente, es poco soluble y secretada por neumocitos tipo II, reduciendo la tensión superficial de las paredes alveolares. Se administra a pacientes con dificultad respiratoria al nacimiento	Nominal	1: Si 2: No
Eritropoyetina	Hormona que regula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides de la médula ósea	Nominal	1: Si 2: No
Transfusión	Transferencia de al menos un paquete globular, este es obtenido por remoción de una parte del plasma, conteniendo en su mayoría eritrocitos	Nominal	1: Si 2: No
Esteroides	Hormonas sintetizadas y secretadas por la glándula suprarrenal, a partir del metabolismo del colesterol, con efecto antiinflamatorio, mineralocorticoides o inmunosupresor	Nominal	1: Si 2: No
Insulina	Hormona producida en el páncreas encargada de regular la cantidad de glucosa en sangre	Nominal	1: Si 2: No

Enfermedad de membrana hialina	También llamado síndrome de distrés respiratorio, secundario a la deficiencia de surfactante, con reducción secundaria de la tensión superficial de los alveolos, lo que dificulta la estabilidad alveolar	Nominal	1: Si 2: No
Hemorragia intraventricular	En prematuros el sitio de origen de la hemorragia son los pequeños vasos situados en la matriz germinal (entre el núcleo caudado y el tálamo). Se clasifica en 4 grados de acuerdo con la extensión del sangrado	Ordinal	1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3 4: Grado 4 5: No
Displasia broncopulmonar	Para menores de 32 SDG, se define como la administración de oxígeno por más de 28 días, a las 36 semanas de edad post concepcional, o al alta, lo que ocurra primero	Nominal	1: Si 2: No
Hiperglucemia	Aumento de la cantidad de glucosa en la sangre	Nominal	1: Si 2: No
Sepsis neonatal	Síndrome caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteremia en el primer mes de vida	Nominal	1: Temprana 2: tardía 3: Ambas 4: No
Enterocolitis necrotizante	Isquemia de la mucosa intestinal, asociado a inflamación severa e invasión por microorganismos. Se clasifica en 6 grados de severidad.	Ordinal	1: IA 2: IB 3: IIA 4: IIB 5: IIIA 6: IIIB 7: No
Nutrición parenteral total	Suministra los requerimientos nutricionales diarios vía parenteral, cuando un paciente no puede recibir sus nutrimentos vía enteral por más de 5 días	Nominal	1: Si 2: No
Ventilación mecánica	Tratamiento de soporte vital en el que se utiliza un ventilador mecánico para suministrar un soporte ventilatorio, facilitando el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio en un paciente con insuficiencia respiratoria	Nominal	1: Si 2: No
Días de ventilación mecánica	Días que se proporcionó asistencia ventilatoria por medio del ventilador	Escala	Días
Otra vía para administración de oxígeno	Cuando un paciente no se encuentra intubado, se puede administrar el oxígeno por otra vía menos invasiva	Nominal	1: CPAP 2: Casco cefálico 3: Puntas nasales 4: Indirecto 5: 2 dispositivos 6: 3 dispositivos 7: 4 dispositivos 8: No



Días de administración de oxígeno por otra vía	Días que se proporcionó el oxígeno por otra vía diferente a la ventilación mecánica	Escala	Días
Peso relacionado a la edad gestacional	De acuerdo a la edad gestacional el peso se grafica en unas tablas especiales para pacientes prematuros (Fenton), clasificando a los pacientes de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande para la edad gestacional (arriba del percentil 90)</li> <li>- Adecuado para la edad gestacional (entre el percentil 10 y 90)</li> <li>- Pequeño para la edad gestacional (abajo del percentil 10)</li> </ul>	Ordinal	1: GEG 2: AEG 3: PEG
Días de estancia intrahospitalaria	Días que permaneció el paciente hospitalizado	Escala	Días
Preeclampsia	Enfermedad durante la gestación, caracterizada por hipertensión arterial sistémica y proteinuria, secundaria a una invasión anómala de las arterias espirales uterinas	Nominal	1: Si 2: No
Seno materno	A los pacientes que se podían alimentar, se les administró leche materna en vez de fórmula para prematuro	Nominal	1: Si 2: No
APGAR	Método universal utilizado para evaluar el estado del recién nacido de forma inmediata al nacimiento. Se toma al minuto y a los 5 minutos de vida	Escala	Números de 1 al 9
Microorganismo aislado	Microorganismo aislado en el caso de los pacientes con sepsis neonatal	Nominal	1: No aislado 2: No infección

Tabla 4. Variables

#### 7.4 Tamaño de la muestra

De todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión desde enero de 2010 hasta diciembre de 2018, se llevará a cabo un muestreo por conveniencia.

#### 7.5 Análisis estadístico

Con las variables del estudio que sean seleccionadas se construirá una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente se exportará al Programa Estadístico SPSS versión 21, con el cual se llevará a cabo el análisis de los datos según el tipo de variables, los resultados finales del estudio se presentarán en tablas, cuadros y gráficos.

## VIII. RESULTADOS

Se solicitó una lista a archivo clínico de los pacientes hospitalizado en el servicio de Neonatología de los años 2010 a 2018 con el diagnóstico de Retinopatía del prematuro (CIE-10 H 35.1), en dicha lista únicamente contaba con 26 expedientes y, de ellos, sólo 2 habían sido atendidos en el servicio de Neonatología, a 8 pacientes únicamente les habían dado tratamiento por parte del servicio de Oftalmología, el resto eran expedientes depurados o en proceso de digitalizar. Debido a que sólo contaba con 2 casos, solicité una nueva lista al archivo clínico con el diagnóstico de Otros recién nacidos pretérmino (CIE-10 P 07.3), entregándome una lista de 459 expedientes de los cuales 150 eran pacientes de término, 148 expedientes estaban incompletos ya que tenían menos de 10 hojas en el expediente electrónico, 150 no contaban con expediente electrónico y 188 tenían menos de 36 SDG pero eran sanos oculares o habían fallecido antes de haber sido valorados por Oftalmología o no cumplían con los criterios de inclusión; con esto sólo quedaron 23 expedientes de pacientes prematuros con diagnóstico de ROP y que cumplían con los criterios de inclusión.

### Características de los pacientes estudiados

En total se analizaron 25 expedientes, de ellos la mayoría fueron del sexo femenino (16 casos); en la literatura se menciona como un factor de riesgo el sexo masculino.

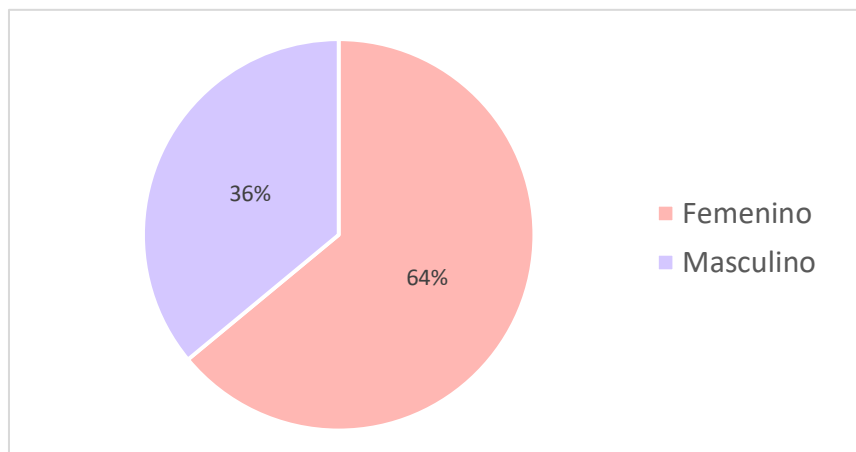


Gráfico 1. Sexo representado en porcentaje

Detallando los 2 principales factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro se encuentra en primer lugar la edad gestacional, en este estudio 22 pacientes fueron menores de 32 semanas de gestación, edad gestacional de mayor riesgo para desarrollar ROP.

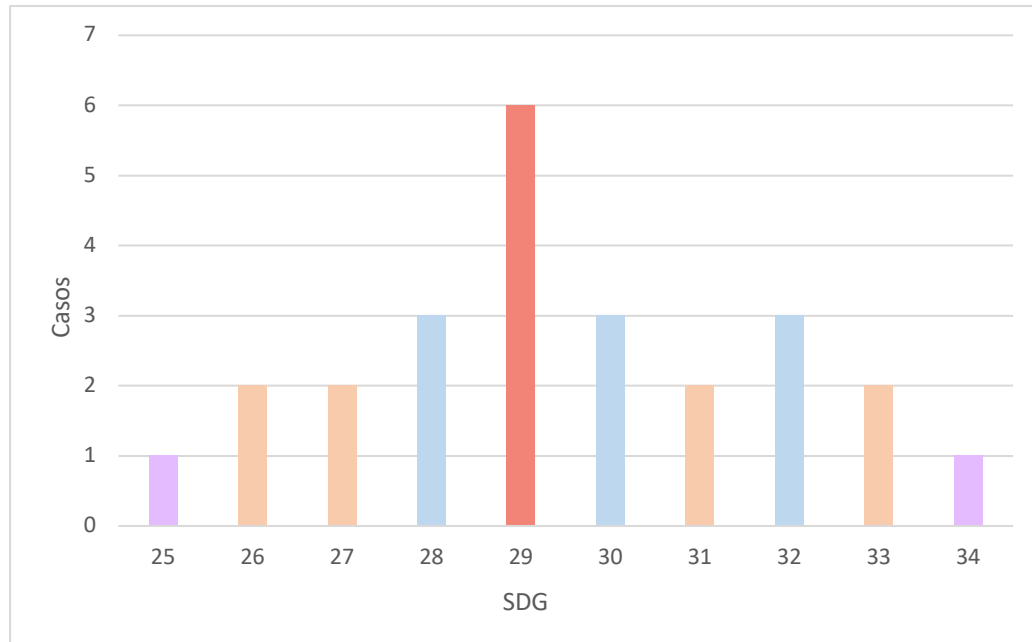


Gráfico 2. Número de casos en relación con las semanas de gestación

El segundo factor de riesgo importante es el peso al nacimiento, de ellos 20 casos presentaron peso menor a 1,500 gr, donde se aumenta el riesgo de desarrollar ROP; sin embargo 21 pacientes tenían peso adecuado para la edad gestacional, lo que significa que presentaban un crecimiento adecuado a la edad gestacional que tenían antes del nacimiento.

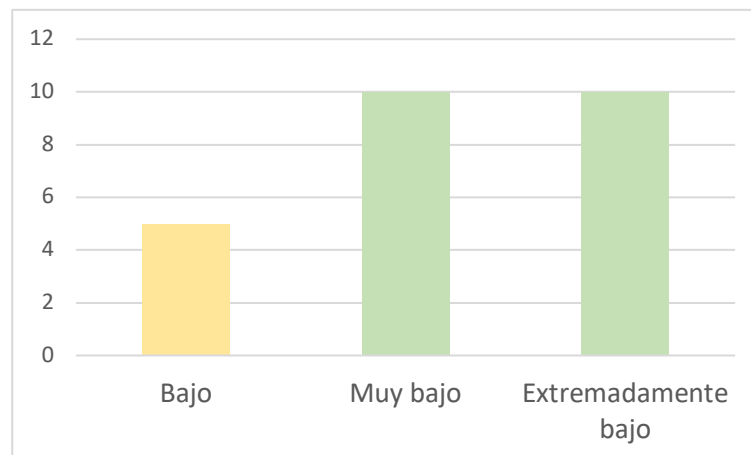


Gráfico 3. Peso al nacimiento

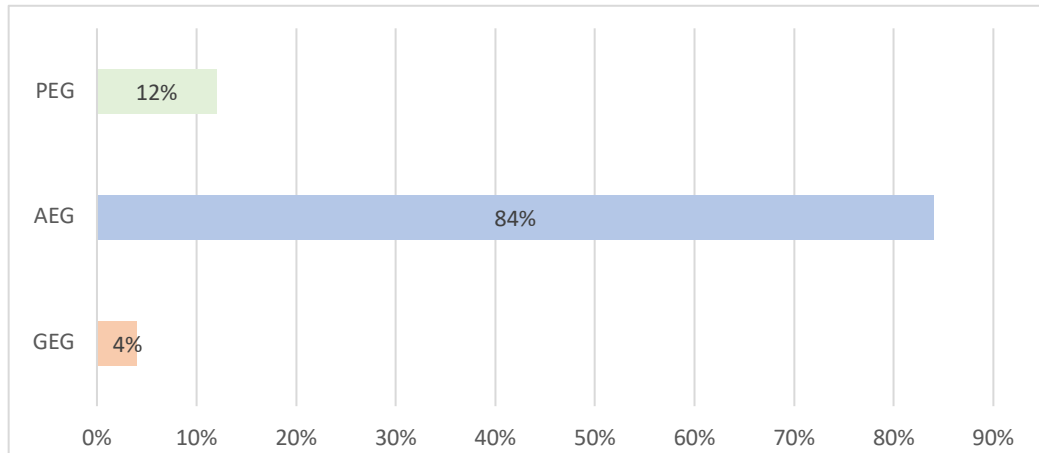


Gráfico 4. Peso con relación a la edad gestacional

En cuanto al APGAR al nacimiento, se obtuvo la mediana de las calificaciones de los 25 pacientes, obteniendo 6 en el minuto 1 y 8 en el minuto 5; una calificación menor a 3 en el minuto 5 habla de asfixia perinatal, esto se hubiera podido corroborar con una gasometría de cordón umbilical, pero al no ser un hospital donde nacen bebés, no se pudo confirmar esta información.

El promedio de estancia intrahospitalaria de los pacientes fue de 52 días, esto condiciona mayor riesgo de complicaciones por infecciones por microorganismos intrahospitalarios o refleja que los pacientes requirieron mayores cuidados debido a su gravedad.

### Retinopatía del prematuro

De los 25 casos estudiados, el 52% (13 casos) se encontraban en estadio 1 al diagnóstico, lo que se podría traducir en haber realizado un adecuado screening a los pacientes, logrando identificarlos en un estadio que no requiere tratamiento ni las complicaciones que implica, además de poder vigilarlos para determinar evolución o regresión de la enfermedad.

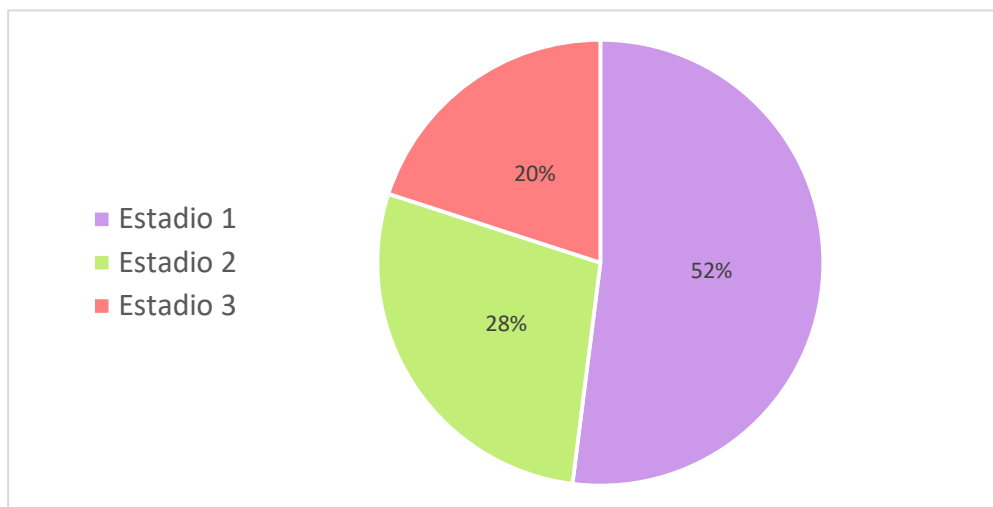


Gráfico 5. Estadio de la retinopatía del prematuro al diagnóstico

De los pacientes en estadio 1, 2 se encontraban con enfermedad Plus y 1 con pre Plus al momento del diagnóstico, lo que significa que la enfermedad se encontraba activa, requiriendo mayor seguimiento para identificar cuando la enfermedad hubiera avanzado.

En cuanto a la zona afectada, 19 pacientes se encontraban en zona 3 al momento del diagnóstico, 3 de ellos en zona 2 y 3 en una zona sin especificar en las notas de Oftalmología. En la mayoría de los casos se afectaron ambos ojos, encontrando en todos, el mismo estadio de la enfermedad.

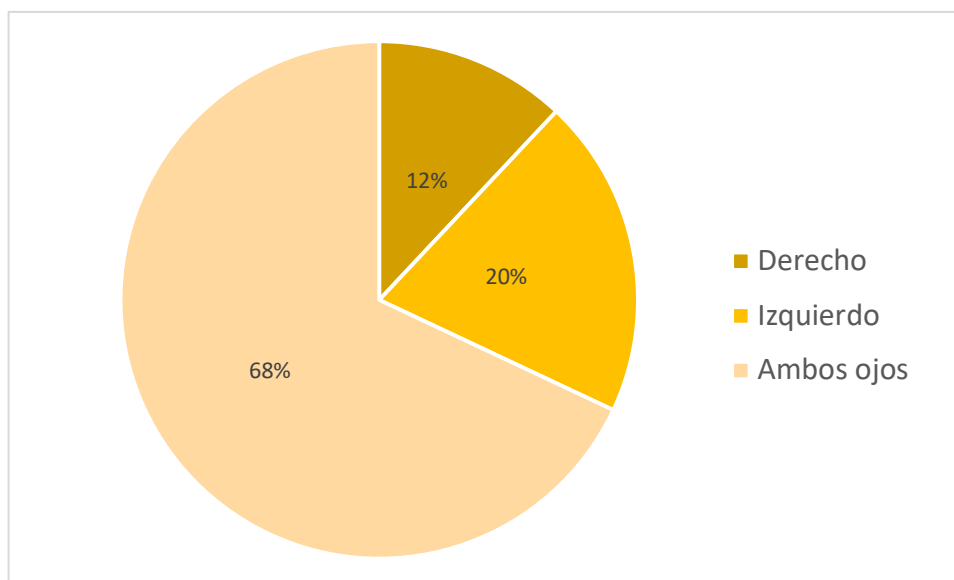


Gráfico 6. Ojo afectado

En cuanto al tratamiento administrado, en la siguiente tabla se detalla las características de cada paciente y el tratamiento seleccionado:

<b>PACIENTES</b>	<b>ESTADIO ROP</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
12	Estadio 1 (1 Plus)	Sin tratamiento
1	Estadio 1 Plus	Bevacizumab y fotocoagulación
4	Estadio 2	Sin tratamiento
3	Estadio 2 (1 Plus)	Fotocoagulación con láser
3	Estadio 3	Bevacizumab
1	Estadio 3	Fotocoagulación con láser
1	Estadio 3 Plus	Bevacizumab y fotocoagulación

Tabla 5. Tratamiento otorgado dependiendo del estadio de la enfermedad

Sólo 1 paciente con ROP estadio 1 PLUS se decidió mantener en vigilancia, a pesar de tener indicación de administración de tratamiento. A los otros 3 pacientes si se les administró tratamiento, uno de ellos sólo recibió fotocoagulación con láser y los otros dos (uno de estadio 1 y otro estadio 3) se trataron con doble esquema. Es importante señalar que en la literatura no existe un esquema de tratamiento específico a utilizar dependiendo del estadio y la subclasificación de la enfermedad, la selección del tratamiento mas bien se realiza de forma individual por el especialista y de acuerdo con las características en la exploración de cada paciente. Un paciente que se encontraba en estadio 2 sin enfermedad Plus recibió 3 sesiones de fotocoagulación con láser; un paciente en estadio 3 recibió 2 veces tratamiento con Bevacizumab intravítreo en ambos ojos.

En cuanto al diagnóstico final, sólo 1 paciente fue dado de alta en las consultas de seguimiento, del resto en 2 pacientes se mencionó buena evolución en las notas, pero no fueron dados de alta, el resto de los pacientes debían acudir a su cita de seguimiento, pero no lo hicieron, por lo que desafortunadamente no sabemos si los pacientes evolucionaron a la mejoría o presentaron alguna complicación propia de la retinopatía del prematuro.

En cuanto al screening, en 3 pacientes no se pudo determinar si la fecha de la primera consulta coincidía con la edad post-menstrual ya que esto sólo se determina hasta la semana 32. En 8 pacientes el screening se realizó de forma adecuada, en las semanas de edad cronológica correcta; en 9 pacientes el screening se realizó antes de la edad cronológica, con esto se captaron 3 pacientes en esa primera evaluación. Finalmente 5 pacientes no fueron abordados de forma correcta, ya que se realizó el screening tardíamente, todos ellos ya con ROP en la primera evaluación.

### Factores de riesgo estudiados

El principal factor de riesgo, aparte de las semanas de gestación al nacimiento y el peso, es la administración de oxígeno por largos periodos de tiempo. En este estudio se dividió la administración de oxígeno en dos modalidades, una la ventilación mecánica que es invasiva e implica mayor riesgo de desarrollar una neumonía asociada a los cuidados de la salud, y la no invasiva como CPAP, casco cefálico, puntas nasales y oxígeno indirecto. Se obtuvo una media del tiempo que se administró oxígeno por ventilación mecánica de 16.4 días, mientras que la administración de oxígeno por la vía no invasiva presentó en una media de 17.6 días; la modalidad más utilizada en esta última forma de administración de oxígeno, fue utilizando 2 vías de administración de oxígeno, la más común es el CPAP. Aún no se determina el tiempo mínimo de exposición a oxígeno para que un paciente desarrolle retinopatía del prematuro, pero en la actualidad ya está establecida la meta de saturación que debe tener un paciente, que se encuentra entre 90% y 94%.<sup>31</sup>

Los otros factores de riesgo estudiados fueron la administración de eritropoyetina como parte del tratamiento de la anemia del prematuro así como la administración de al menos un paquete globular, el uso de esteroides utilizados para tratamiento del estado pro inflamatorio, el estado hiperglucémico y por esto el uso de insulina

para disminuir los niveles en sangre, el uso de NPT para pacientes que debían permanecer en ayuno por largos periodos de tiempo.

En cuanto a las enfermedades que se analizaron se encuentran la sepsis neonatal, tanto temprana y tardía, en este caso en ningún paciente se aisló el microorganismo implicado; también se estudió la enterocolitis necrotizante, relacionado con traslocación bacteriana y uso de NPT por tiempo prolongado, la enfermedad de membrana hialina que si se presenta inmediato al nacimiento posiblemente condicione el uso de oxígeno, además de la displasia broncopulmonar que implica el uso de oxígeno por largo tiempo, por último también se tomó en cuenta la presencia de hemorragia intraventricular.

### PORCENTAJE

Factor de riesgo	Administrado	No administrado
Eritropoyetina	44%	56%
Transfusión	68%	33%
Esteroides	16%	84%
Insulina	20%	80%
NPT	88%	12%

Tabla 6. Porcentaje de factores de riesgo (medicamentos)

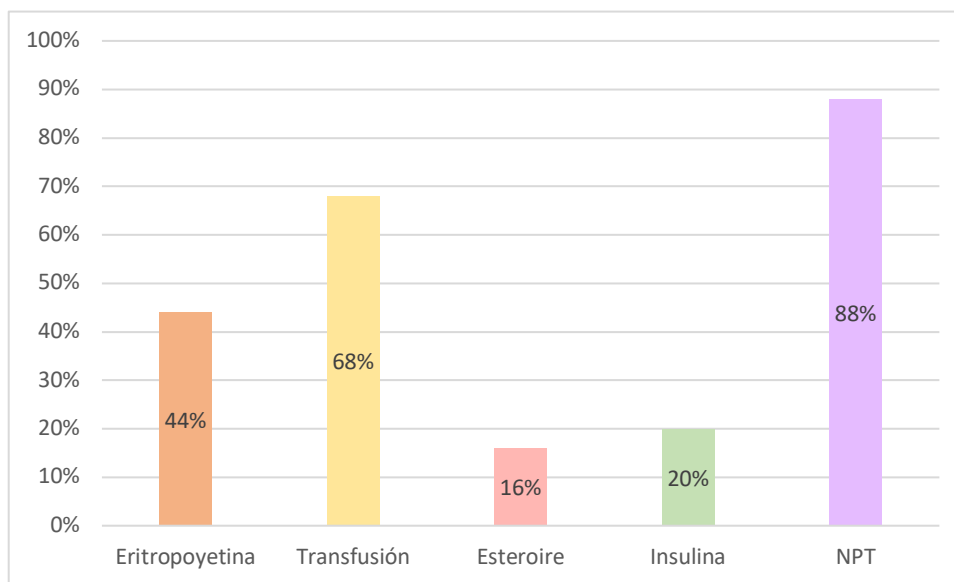


Gráfico 7. Factores de riesgo (medicamentos) en porcentaje



## PORCENTAJE

Factor de riesgo	Presentado	No presentado
Enfermedad de membrana hialina	24%	76%
Displasia broncopulmonar	28%	72%
Hemorragia intraventricular	28%	72%
Enterocolitis necrotizante	40%	60%
Sepsis neonatal	60%	40%
Hiperglucemia	16%	84%

Tabla 7. Porcentaje de factores de riesgo (enfermedades)

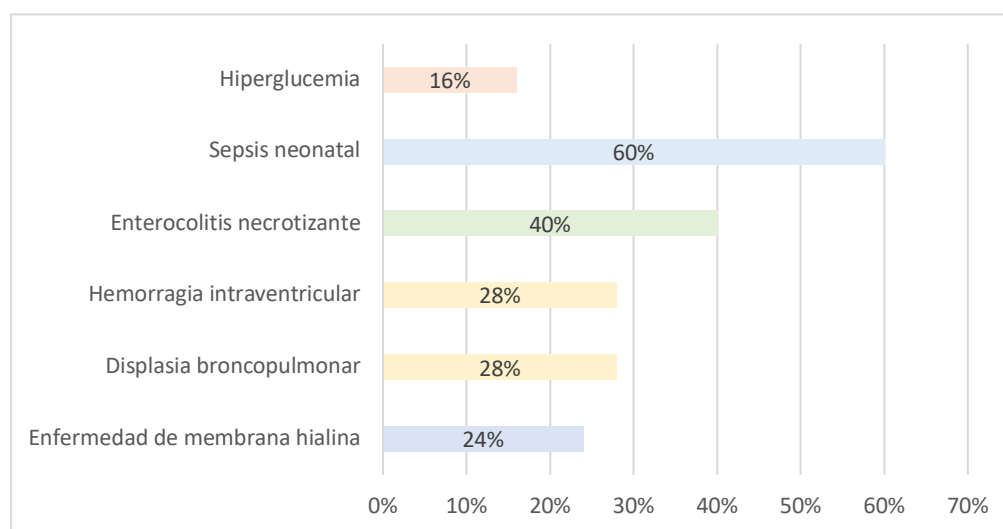


Gráfico 8. Factores de riesgo (enfermedades) en porcentaje

Uno de los principales factores de riesgo fue la administración de NPT el cual posiblemente se encuentre condicionado por un estado más grave del paciente que condicionó que estuviera en ayuno. En cuanto a las enfermedades presentadas en el paciente la sepsis neonatal fue la más común, en específico la temprana en un 36% de los pacientes, la tardía se presentó en un 16% y ambas en 8% de los pacientes, desafortunadamente no fue posible aislar el microorganismo implicado en ningún caso. En cuanto a la hemorragia intraventricular, el grado más común fue el primero; para la enterocolitis necrotizante fue el IA.

## IX. DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro no es una complicación común de los pacientes prematuros, ya que en 8 años sólo se trataron 25 pacientes en el servicio de Neonatología que desarrollaron esta enfermedad. Los pacientes que se encuentran en mayor riesgo son los menores de 32 semanas de gestación y con peso menor a 1,500 gramos, a pesar de esto la mayoría de los pacientes presentaban peso adecuado a la edad gestacional, lo que se podría traducir en un crecimiento adecuado intrauterino.

Dentro de los factores de riesgo estudiados el más importante fue la administración de oxígeno con una media de 34 días en total, contando ventilación mecánica y administración no invasiva de oxígeno. Otro factor de riesgo importante fue la administración de NPT que reflejaría el estado de gravedad del paciente, con mayor riesgo se complicaciones. El uso de eritropoyetina y la transfusión de paquete globular no se pueden evitar, si el paciente requiere de esto por anemia del prematuro, no existe otro tratamiento que se pueda utilizar, por lo que la recomendación sería tratar de utilizar el menor tiempo posible la eritropoyetina o transfundir lo menos posible. En cuanto a las enfermedades, el principal factor de riesgo es la sepsis neonatal temprana, esto es un dato indirecto también de la gravedad del paciente, además refleja como posible causa de nacimiento prematuro una infección materna; los microorganismos que se asocian más al desarrollo de la retinopatía del prematuro, desafortunadamente en el 100% de los paciente no fue posible aislar el microorganismo.

De los factores protectores, únicamente se evaluaron tres: administración de surfactante al nacimiento, alimentación con leche materna y preeclampsia. El surfactante se administró a un 44% de los pacientes, desafortunadamente desconocemos que marca se utilizó y si se colocó de adecuadamente ya que los pacientes no nacieron en nuestro Instituto. De los 25 casos, sólo a un paciente se aseguró la ingesta únicamente se leche materna, esto debería asegurarse en todos los pacientes ya que son muchos los estudios que han demostrado el beneficio de

alimentar a los pacientes con leche materna en vez de fórmula. Se considera que la preeclampsia es un factor protector porque este estado genera que el feto madure más rápido, sin embargo, en este estudio no se pudo evaluar el factor protector de ya que en ningún caso se confirmó la presencia de esta enfermedad.

## X. CONCLUSIÓN

En la mayoría de los casos se realiza un abordaje oportuno de los pacientes en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro. Es importante que, al ingreso de un paciente prematuro al servicio de Neonatología, se determine desde un inicio la fecha en la que se deberá enviar interconsulta al servicio de Oftalmología para su valoración de primera vez, esto para no olvidarlo y así retrasar el tiempo clave para diagnóstico de los pacientes. También sería importante que se determine, junto con Oftalmología, un día a la semana para la evaluación de estos pacientes, para que desde cierta hora se dilaten las pupilas de los pacientes y los oftalmólogos acudan a evaluar el fondo de ojo sin eventualidades. Además, es importante que no sólo sean valorados por los residentes, también por los médicos adscritos que son los que tienen mayor experiencia.

En cuanto a la administración de oxígeno se debe tratar de que el tiempo de administración de este sea el mínimo posible, además de mantener las metas de saturación previamente comentadas. También sería importante intentar que los pacientes sean alimentados con leche materna exclusiva una vez se pueda reiniciar la vía oral, este es un factor protector no sólo de retinopatía del prematuro, también de enterocolitis necrotizante que es uno de los factores de riesgo, además de ayudar al desarrollo y crecimiento del paciente.

Finalmente, para el seguimiento de los pacientes es importante que el servicio de Oftalmología explique a los padres el riesgo que presentan los pacientes en caso de no continuar su seguimiento hasta que sean dados de alta; el 88% de los pacientes de este estudio fue citado a seguimiento y no acudió a más valoraciones, por lo que no sabemos si alguno desarrolló algún tipo de complicación. También quisiera recomendar que en las notas de dicho servicio no se utilicen abreviaturas y sean más específicas, como por ejemplo el diagnóstico por el que conocen al paciente, ya que en varias notas no mencionaban su diagnóstico oftalmológico y era complicado determinar si la enfermedad había evolucionado o presentado mejoría.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Dunn, P M. Stéphane Tarnier (1828-1897), the architect of perinatology in France. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F137–F139.
2. Hartnett M. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Survey of ophthalmology*. 2017. 257-276.
3. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
4. J Milot. L'origine de la rétinopathie de la prématurité. *Paediatric Child Health* 2007;12(7):553-556.
5. Hellstrom A, Smith L, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 October 26. 382. 1445-1457.
6. Rivera C, Holm M, Austeng D. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*. 2017. 14: 165.
7. Mora J, Waite C, Gilbet C. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *Global issues*. 2017 August 30.
8. Alba L, Zaldua R, Masini R. Uso off-label de bevacizumab intravítreo en retinopatía del prematuro severa. *Archivos de la sociedad española de Oftalmología*. 2014. 1-6.
9. Rothschild M, Russ R, Brennan K. The economic model of retinopathy of prematurity (EcROP) screening and treatment: Mexico and the United States. *American journal ophthalmology*. 2016. 168: 110-121.
10. Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones: Guía de práctica clínica. México, CENETEC; 2015.
11. Polin, Richard A.; Abman, Steven H.; Rowitch, David H. *Fetal and neonatal physiology*. Quinta edición. Elsevier. 2017. 1681-1685.
12. Smith, Lois, Hard Anna. *The biology of retinopathy of prematurity*. Elsevier. 2013. 201-210.

13. Hartnett, E. Penn John. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *The new England journal of medicine*. 2012. 2515-2516.
14. Beharry K, Valencia G, Lazzaro D. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in Perinatology*. 2016. 40. 189-202.
15. Chen J, Zhang S, Zhou R. Adenosine receptors and caffeine in retinopathy of prematurity. *Molecular aspects of medicine*. 2017. 55. 118-125.
16. Vincer, M. Retinopathy of prematurity: A systematic review of the literature. *Paediatr child health*, vol 3, no 3. 1998.
17. Jordan, C. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Cil N Am* 61. 2014. 567-577.
18. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, et al. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics* 2012;130(1):e101–7.
19. Hellström A, Engström E, Hård AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016–1020.
20. Secretaría de Salud. Reforma Artículo 61 de la Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación* 25 de enero 2013;DCCXII (19, segunda sección):1.
21. World Health Organization. Born too soon: the Global Action Report on preterm birth. The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health.
22. Zepeda-Romero LC, Gutiérrez-Padilla JA, De la Fuente-Torres- MA, Angulo-Castellanos E, Ramos Padilla E, Quinn GE. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: need for effective programs. *JAAPOS* 2008;12:225-226.
23. Ferrer C, González I, Pueyo V. Programa de cribado para la retinopatía del prematuro en España. *Archivos de la sociedad española de Oftalmología*. 2013. 88(5). 184-188.
24. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* (2016).
25. Kabatas, Emrah. Dinlen, Nurdan. Dilli, Dilek. Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D levels and retinopathy of prematurity. *Scottish Medical Journal*. 2017. p 1-7.

26. Jefferies, Ann. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. Canadian Paediatric Society. Vol 21, No 2, March 2016. P 101-104.
27. Dolgun, Gülümser, Bozlak, Sirin. Effect of nonpharmacologic pain control during examination for retinopathy of prematurity. Elsevier. 2017, vol 46, Issue 5. P 709-715.
28. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984 The international classification of retinopathy of prematurity. British Journal of Ophthalmology 68:690–697.
29. Ferrer C, González I, Pueyo V. Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España. Archivos de la sociedad española de Oftalmología. 2013. 88(6). 231-236.
30. Cernichiaro L, Olguin F, Henaine A. New insights in diagnosis and treatment for retinopathy of prematurity. Int Ophthalmol. 2016. 36: 751-760.
31. Keychental, Andrés, Dorta, Paola. Retinopathy of prematurity. Primera edición. Editorial Springer 2017. 155 p.
32. Liegl, Raffael; Hellström, Ann; Smith, Lois. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. Harvard Boston Children´s Hospital. 2016. P 91-102.
33. Waldemar, Carlo, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. The New England Journal of Medicine. 2010, vol 362, no 21. p 1959-1969.
34. Ramírez M, Lara C, Villanueva D. Retinopatía del prematuro: controversias en el uso de antiangiogénicos intraoculares. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013 Septiembre 5. 70(5). 344-350.
35. Lolas, M; Tuma, A; Zanolli, M. Resultados anatómicos y refractivos en pacientes tratados por retinopatía del prematuro. Archivos de la sociedad Española de Oftalmología. Elsevier. 2017. p 1-5.

## XII. ANEXO

<b>Actividad</b>	<b>Fecha</b>
Búsqueda bibliográfica	Julio- diciembre de 2017
Marco teórico:	
- Antecedentes	Enero- marzo 2018
- Planteamiento del problema	Abril 2018
- Justificación	Mayo 2018
- Objetivos	Mayo 2018
Material y métodos	Junio 2018
Plan de análisis	Julio 2018
Recolección de la información	Octubre 2018 - enero 2019
Procesamiento de la información	Febrero 2019
Análisis de la información	Marzo 2019
Redacción de la tesis	Mayo 2019
Presentación de la tesis	Junio 2019

Anexo 1. Cronograma de actividades