

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a man on horseback, holding a staff, surrounded by various heraldic symbols including castles, lions, and a crown. The Latin motto "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMPERANS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA
DEL PREMATURO LUEGO DEL USO DE BEVACIZUMAB**

MARÍA DE LOS ANGELES GIRÓN REYES

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Marzo 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.143.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): María de los Angeles Girón Reyes

Registro Académico No.: 200910290

No. de CUI: 1793678380407

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DEL PREMATURO LUEGO DEL USO DE BEVACIZUMAB**

Que fue asesorado por: Dra. Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez

Y revisado por: Dra. Rosa Julia Chiroy Muñoz, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Marzo 2022**

Guatemala, 28 de Octubre de 2021.

Lunes 8 de Nov. 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.

Coordinador General de

Maestrías y Especialidades



/dlsr

Guatemala 7 de agosto de 2020

Doctor

Henry Donald Vaides Guillermo MSc

Docente Responsable

Maestría en Pediatría

Escuela de Estudios de Postgrado Facultad de Ciencias Médicas

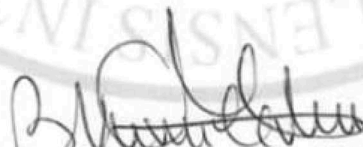
Presente.

Respetable Doctor Henry Vaides:

Por este medio informo que he **asesorado** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **María de los Angeles Girón Reyes** carné No. 200910290, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"Curso clínico de pacientes con retinopatía del prematuro luego del uso de Bevacizumab"**.

Luego de la **asesoría**, hago constar que la Doctora: **María de los Angeles Girón Reyes**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez

Asesor de Tesis

Bremily K. Chinchilla M.
Médica y Cirujana
Colegiado 12,313

Guatemala 7 de agosto de 2020

Doctor

Henry Donald Vaides Guillermo MSc

Docente responsable

Maestría en Pediatría

Escuela de Estudios de Postgrado Facultad de Ciencias Médicas

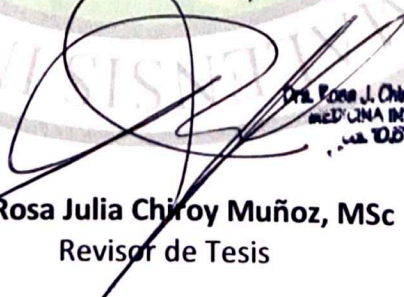
Presente.

Respetable Doctor Henry Vaides:

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **María de los Angeles Girón Reyes** carné No. 200910290, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **“Curso clínico de pacientes con retinopatía del prematuro luego del uso de Bevacizumab”**.

Luego de **revisar**, hago constar que la Doctora: **María de los Angeles Girón Reyes**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Rosa J. Chiroy Muñoz
MEDICINA INTERNA
Carné 10274

Dr. Rosa Julia Chiroy Muñoz, MSc
Revisor de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.390-2020
30 de octubre de 2020

Doctor
Henry Donald Vaidés Guillermo, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital Nacional Pedro de Bethancourt

Doctor Vaidés Guillermo:


Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

María de los Angeles Girón Reyes

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 200910290. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“Curso clínico de pacientes con retinopatía del prematuro luego del uso de Bevacizumab”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin --

AGRADECIMIENTOS

A Dios: por llevarme de la mano durante este largo camino y nunca soltarme.

A mi país: por la riqueza de su tierra y su gente que me permitió crecer profesionalmente.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas: por los conocimientos y valores inculcados en mí.

Al Hospital Pedro de Bethancourt: por formar con amor una profesional más.

Al Hospital de Retalhuleu: por fortalecer mis conocimientos e inculcar la confianza en mí.

A mis maestros: por compartir sus conocimientos y formarme como profesional.

A mi asesora y a mi revisora: con cariño por ser mujeres ejemplares que me guiaron durante todo este proceso.

A mis padres: Luis Eduardo y Flor de María, por tanto amor al darme el apoyo y fuerza para creer en mí y llegar a cumplir mis sueños.

A mis hermanas: Patty y Mariana, por compartir con amor cada una de mis diferentes etapas y brindarme su apoyo incondicional.

A mi abuelita: Mamá Olinda, que con amor siempre está pendiente de mí.

A mis tios y tias: por su cariño y comprensión incondicional.

A mis primos y sobrinos: con cariño, que este logro sea un estímulo para siempre seguir adelante.

A mis amigos y amigas: por todas las experiencias, con especial cariño por formar parte tan importante de mis sueños, siempre en mi corazón.

A mis compañeros de la Residencia: por acompañarme en el camino hacia esta meta, éxitos en sus vidas profesionales.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	5
2.1	Generalidades de la retinopatía del prematuro	5
2.2	Epidemiología.....	6
2.3	ROP causas y efectos.....	9
2.4	Efectividad del uso de bevacizumab en pacientes con ROP.....	11
2.3	Protocolo para pacientes prematuros	16
III.	OBJETIVOS	21
3.1	OBJETIVO GENERAL	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
IV.	HIPÓTESIS	23
4.2	HIPÓTESIS NULA.....	23
V.	MÉTODO.....	25
5.1	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	25
5.2	UNIDAD DE ANÁLISIS	25
5.3	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	25
5.4	SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO	26
5.5	DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	27
5.6	TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR EN LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.....	32
5.7	ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN	34
5.8	ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
VI	RESULTADOS	37
VII	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	47
7.1	CONCLUSIONES.....	51
7.2	RECOMENDACIONES	53
VIII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
IX	ANEXOS.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	
Características generales del grupo estudiado.....	37
Tabla No. 2	
Características epidemiológicas de los pacientes prematuros incluidos en el estudio.....	41
Tabla No. 3	
Factores de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio	42

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica No.1	
Curso clínico de pacientes con ROP luego de la administración intraocular de Bevacizumab.....	40
Gráfica No. 2	
Grado de ROP con mayor incidencia.....	43
Gráfica No. 3	
Tipo de tratamiento administrado a pacientes con ROP del Hospital Pedro de Bethancourt.....	44
Gráfica No. 4	
Necesidad de reintervención de pacientes luego de la administración de Bevacizumab.....	45

RESUMEN

La retinopatía del prematuro consiste en la detención del desarrollo neuronal y vascular de la retina, compensando con la formación aberrante de vasos sanguíneos que provocan desprendimiento de la retina y pérdida de la visión.

Con la presente investigación, se tuvo por **objetivo** identificar el curso clínico de pacientes con Retinopatía del prematuro luego de la administración intraocular de Bevacizumab.

Se utilizó un **método** descriptivo retrospectivo. Se realizó en pacientes prematuros con oxigenoterapia, mayores de cuatro semanas de vida, evaluados por un Médico Oftalmólogo colaborador del área pediátrica, por parte de la Organización Panamericana de la Salud una vez al mes. Además se definió la incidencia, características epidemiológicas y factores de riesgo de dichos pacientes, así como los grados de retinopatía con mayor incidencia, el tratamiento utilizado y la efectividad del mismo evaluada a través de la necesidad de reintervención.

Como **resultados** se obtuvieron 4 pacientes con ROP, de éstos a 2 se le administró Bevacizumab, luego de las evaluaciones de seguimiento únicamente 1 de ellos necesitó reintervención resolviendo en su totalidad, lo cual indica que el tratamiento con Bevacizumab es efectivo y el curso clínico de los pacientes bueno.

Conclusión: El curso clínico de los pacientes con ROP luego de la administración de Bevacizumab es bueno, tomando en cuenta la reintervención en un paciente que presentaba ROP grado III y consiguiendo con esto la resolución total de la enfermedad.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro, Bevacizumab, Avastín, seguimiento, protocolo.

I. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro fue reportada por primera vez por Theodore L. Terry en 1942 conocida como fibroplasia retrolental.(1) En América Latina, aproximadamente el 24% de la ceguera infantil es secundaria a ROP y se estima que el 60% de los que acuden a escuelas para ciegos padecieron ROP. (2)

El uso de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) ha mostrado resultados alentadores como tratamiento de elección para ROP. El Avastin, nombre comercial del Bevacizumab, ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) para tratar algunos tipos de cáncer; pero aún no ha sido aprobado como tratamiento para la ROP. Por su mecanismo de acción, se ha usado en la ROP en etapa umbral como monoterapia o coadyuvante a la terapia con fotocoagulación con láser (FCL). (3) (4)

El diagnóstico de la ROP se realiza mediante el examen oftalmoscópico oportuno a los niños en riesgo de presentarla, que para los países desarrollados incluye a los neonatos con peso al nacer (PN) de 1.500 gramos o menos y edad gestacional (EG) de 30 semanas o menos.(5) Se habla actualmente de la presencia de una epidemia de ROP en los países en vías de desarrollo, (6) que sería la tercera y cuyas causas incluyen una mezcla de las que ocasionaron la primera y la segunda, en los países desarrollados, en los años cuarenta y setenta, respectivamente. La primera epidemia se debió a la monitorización inadecuada del oxígeno en unidades de cuidados intensivos neonatales de bajo nivel tecnológico. La segunda fue desencadenada por las mejoras tecnológicas de dichas unidades, que trajeron un incremento en la supervivencia de los neonatos con menores PN y EG.(7)

La enfermedad se caracteriza por la proliferación de tejido fibrovascular en el límite entre retina vascular y avascular. En la patogénesis se describen dos fases, la primera caracterizada por un ambiente hiperóxico con bajos niveles circulantes de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), seguida por una segunda fase de proliferación vascular inducida por hipoxia con elevados niveles de VEGF. Es en esta segunda fase donde el aumento del VEGF juega un rol fundamental en la progresión de esta enfermedad.

El uso de medicamentos inhibidores del VEGF ha mostrado resultados alentadores como tratamiento de la retinopatía en etapa umbral; como monoterapia o bien como coadyuvante a la fotocoagulación con láser (FCL), que es considerada hasta el momento el tratamiento de elección para la RDP. Dentro de los inhibidores del VEGF, el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, cuyo mecanismo de acción se basa en la unión y en la consiguiente neutralización del VEGF, evitando su asociación a receptores endoteliales.

El bevacizumab ha sido utilizado principalmente como agente antineoplásico en diversos tumores, siendo su uso aprobado para el cáncer de colon, pulmonar, renal y cerebral. Debido a su mecanismo de acción, se ha explorado su uso en oftalmología, especialmente en la retinopatía diabética y en la degeneración macular exudativa. Últimamente se ha extendido su uso a la retinopatía del prematuro principalmente en etapa umbral, ya sea como tratamiento único o como coadyuvante a la terapia estándar con láser.

Los primeros reportes de su uso datan del año 2007 en los que se muestra la experiencia en uno y tres pacientes con resultados positivos. Esto motivó su uso en dicho centro desde el año 2008, inicialmente en forma combinada con FCL y posteriormente como monoterapia, en pacientes con RDP en etapa umbral en que no fue posible realizar FCL en primera instancia. (8)

La ROP es una de las principales causas de ceguera infantil en los países del Tercer Mundo; generalmente se debe a la falta de diagnóstico y tratamiento oportunos por la carencia de programas adecuados de tamizaje. Disminuir la incidencia de esta enfermedad es prioridad mundial de las organizaciones que buscan eliminar la ceguera, por tratarse de una entidad con gran potencial de prevención y porque, al presentarse en el inicio de la vida, representa un gran número de años de ceguera y por ende de incapacidad laboral.

En Guatemala la prevalencia de retinopatía del prematuro es del 41% de los infantes nacidos antes de las 37 semanas de gestación y con peso igual o menor a 2,000 gramos,(9) sin embargo la cultura, el bajo nivel de educación y la falta de una adecuada orientación médica, son obstáculos que limitan el tratamiento y seguimiento de estos pacientes; aunque no se cuenta con datos sobre eficiencia de tratamiento y seguimiento en ellos, en nuestro Hospital se puede evidenciar la poca cantidad de pacientes que

luego de su egreso regresan para cumplir con una atención integral de acuerdo a los protocolos de seguimiento para prematuros.

Para el año 2015 el Instituto Nacional de Estadística reporta una población para Sacatepéquez de 343,236 habitantes de los cuales cada año se atienden en el Hospital Pedro de Bethancourt, según estadística del año 2017, 239 recién nacidos prematuros, de estos 4 de cada 14 presenta Retinopatía del prematuro.(10) Cabe resaltar que el 10% de los niños afectados por ROP evoluciona a ceguera completa unilateral o bilateral.

La ROP puede causar ceguera, las implicaciones sociales de la ceguera incluyen dificultades para el manejo personal y en el hogar, dificultades para la marcha, para la lectura, escritura, dificultades vocacionales y recreativas. Los costos que suponen la educación, la rehabilitación y la pérdida de productividad por causa de la ceguera tienen importantes repercusiones en las personas, las familias, las comunidades y las naciones, en particular en las zonas más pobres del mundo. La percepción cultural de la ceguera trae como consecuencia la exclusión de un grupo social debido a que poseen una enfermedad discapacitante. (2)

Los pocos datos y estudios en nuestro País sobre Retinopatía del prematuro, así como la descripción de la eficacia de su tratamiento, motiva al estudio del tema y a la estandarización de un tratamiento y seguimiento de dichos pacientes al obtener los resultados, ya que como se ha dicho el número de prematuros va en aumento y el riesgo de ceguera aumenta en relación inversamente proporcional al disminuir la edad gestacional, además, de reconocer que no es una patología prevenible pero que si puede ser tratada adecuadamente y reducir las secuelas en dichos niños.

Con el presente estudio se pretende evaluar el curso clínico de pacientes con ROP luego del uso de Bevacizumab intraocular, esto como parte de un protocolo piloto para pacientes con ROP del área de Neonatos del Hospital Pedro de Bethancourt, con la finalidad de estandarizar un protocolo intrainstitucional que favorezca y facilite el tratamiento y seguimiento de pacientes prematuros, al mismo tiempo se podrá realizar una bitácora de los casos de ROP detectados en el servicio la cual refleje la alta incidencia y apoye la necesidad de continuar estudios relacionados la tema.

Por lo expuesto anteriormente se considera de gran relevancia la realización de la presente tesis, **se consideró necesaria la elaboración de un estudio** en el Hospital Pedro de Bethancourt donde ya se realiza un tamizaje oftalmológico a los pacientes prematuros sin contar con un seguimiento de los mismos, **con el objetivo de** determinar el curso clínico de dichos pacientes luego del uso de Bevacizumab. Como **método** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, para lo cual se revisaron expedientes clínicos de 60 pacientes incluidos en el estudio y se recolectó información en boletas de datos, obteniéndose los **resultados siguientes:** se determinó que el curso clínico de los pacientes con ROP luego del uso de Bevacizumab es bueno; se obtuvieron 4 pacientes con diferentes grados de retinopatía del prematuro, de éstos a 2 se le administró Bevacizumab, luego de las evaluaciones de seguimiento únicamente 1 paciente que presentaba ROP grado III necesitó reintervención con lo cual resolvió la enfermedad en su totalidad, lo cual también indica que el tratamiento con Bevacizumab es efectivo. Como **limitantes se encontraron:** que la mayoría de pacientes egresados del servicio de Recién Nacidos no regresa para su evaluación oftalmológica y no existe un método de seguimiento para dichos pacientes; con el fin de realizar evaluación a mayor número de pacientes algunos fueron citados y evaluados en el Club de Leones de Antigua Guatemala, lugar de trabajo del Médico Oftalmólogo; debido a la pandemia por COVID-19 a partir del mes de marzo 2020 fue cerrada la consulta externa por lo que ya no se pudo citar a ningún paciente para evaluación. También se evidenció que algunos de los expedientes no contaban con toda la información solicitada en la boleta de recolección de datos, principalmente número telefónico y en otros casos los pacientes ya habían sido inscritos en el RENAP y reconsultado a algún servicio del Hospital por lo que el nombre y número de expediente cambiaba.

II. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades de la retinopatía del prematuro

La retinopatía del prematuro (ROP) es la proliferación anormal de vasos sanguíneos de la retina inmadura, que aparece en niños prematuros durante las primeras semanas de vida, provocando alteraciones oculares que impiden el desarrollo visual de forma parcial o total.(11)

En países industrializados han sido descritas dos epidemias de retinopatía del prematuro. La primera en la década de 1940 y ésta afectó principalmente niños prematuros en Estados Unidos y el Occidente de Europa, en ese momento el oxígeno era el principal factor de riesgo, lo cual llevó a un control estricto del mismo, restringiendo su uso en las unidades de cuidado neonatal, lo que provocó una disminución brusca de la incidencia de retinopatía del prematuro en prematuros, pero aumento drásticamente el daño cerebral grave y las muertes de niños prematuros. Se estimó que, en esa época, por cada caso que se previno de retinopatía del prematuro al disminuir el uso de oxígeno, murieron 16 niños prematuros. En 1951 el Dr. Heath introdujo el término “Retinopatía de la prematurez”.

La segunda epidemia empezó en 1970 como consecuencia de una alta tasa de supervivencia en niños extremadamente prematuros, los niños más grandes sobrevivían sin desarrollar enfermedades agudas y severas, esto ocurrió por los avances técnicos y científicos. En el año 1980 se le denominó “Retinopatía del Prematuro” y el nombre de Fibroplasia retrolental quedó para los estadios cicatrizales.

La tercera epidemia de retinopatía del prematuro es la que se vive actualmente en países en vías de desarrollo, particularmente en América Latina donde los embarazos adolescentes son comunes, la proporción de mujeres que tienen niños en instituciones de salud es más alta y por lo tanto los niños prematuros son admitidos a las unidades de cuidados intensivos, las tasas de retinopatía del prematuro severa son más altas en niños prematuros en países con ingresos económicos bajos y medios incluso cuando programas de tamizaje han sido utilizados. (12)

El desarrollo de la retina produce un aumento de la demanda metabólica, la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular retiniano inducido por hipoxia localizada (VEGF) y el desarrollo de vasos retinianos mediados por VEGF. Además, cuanto antes la edad gestacional al nacer, mayor es la pérdida de factores que normalmente proporciona el entorno intrauterino para los cuales el feto inmaduro no puede hacerse cargo de la producción, específicamente el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). El IGF-1 desempeña un papel permisivo en el desarrollo de vasos retinianos mediados por VEGF, por lo que el IGF-1 sérico posnatal bajo da como resultado un desarrollo pobre de los vasos retinianos y empeora la hipoxia localizada en la retina. (13)

La retinopatía del prematuro es escalonada en grados según la siguiente clasificación: (14)
Retina madura: vascularización retiniana completa en la evaluación inicial (vasos sanguíneos retinianos que alcanzaron la periferia en la proximidad de la ora serrata, como se observó en adultos sanos). Retina inmadura: vascularización retiniana incompleta sin evidencia de RP en ninguna evaluación. ROP leve: cambios de ROP que no cumplen con los criterios de los tipos 1 o 2 ROP, o de etapas avanzadas (es decir, etapas 4 o 5). ROP tipo 2: etapa 1 o 2 ROP en la zona I sin “enfermedad más” o etapa 3 ROP en la zona II sin enfermedad más. ROP tipo 1: ROP en etapa 1 o 2 en la zona I con enfermedad plus, ROP en etapa 3 en la zona I con o sin enfermedad plus, o ROP en etapa 2 en la zona II con enfermedad plus. ROP avanzada: etapas 4A, 4B, 5A o 5B ROP.

En 1984, con el fin de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos, se publicó la primera clasificación de evolución de la ROP, que fue modificada en 1987 y, posteriormente, en 2005. Esta clasificación toma como centro a la papila, ya que los vasos sanguíneos retinales se desarrollan a partir de ella dirigiéndose hacia la periferia retiniana. Toma como punto de partida la determinación la extensión del desarrollo vascular normal, antes de que la ROP haga su aparición, indicando el grado de severidad de la alteración vascular (estadio), su localización (zona), su extensión (cuadrantes horarios) en sentido circunferencial y la presencia o no de dilatación y tortuosidad vascular anormal (Enfermedad Plus).

2.2 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define prematurez al recién nacido mayor de 20 semanas y menor de 37 semanas de gestación. Se estima que existen 36 millones de

ciegos en el mundo, 1.6 millones de niños con compromiso visual severo y actualmente ocurren 500,000 casos nuevos por año. A nivel internacional el 9% de los nacimientos registrados cada año son prematuros, y el 2% nacen antes de las 32 semanas de gestación.(15)

Según reporte de la OMS para febrero de 2018 estima que cada año nacen en promedio 15 millones de niños prematuros a nivel mundial, se reportan incidencias de ROP que van de 12 a 78%, en cualquiera de sus estadios, en niños nacidos con menos de 1,500 g de peso. De los 50,000 ciegos por retinopatía, 24000 están en Latinoamérica. Entre 1943 y 1951, fueron 7000 niños prematuros ciegos en EEUU por ROP. En un solo año (1979) hubo 546 niños prematuros ciegos, y hoy por año hay unos 500 nuevos niños ciegos por ROP en EEUU.(16) Además cada año, entre 1.100 y 1.500 niños experimentan las complicaciones de la ROP.

Según la Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus para el año 2019 estima que la retinopatía del prematuro afecta aproximadamente a 3 de cada 1000 recién nacidos en los Estados Unidos anualmente. A nivel mundial, aproximadamente 2 de cada 3 bebés prematuros afectados por ROP provienen de países de ingresos medios en Asia, África y América Latina. En todo el mundo, aproximadamente 1 de cada 1000 bebés prematuros desarrolla ceguera como resultado de la ROP. Debido a que la tasa de supervivencia neonatal está aumentando, una mayor población de bebés prematuros es susceptible de desarrollar ROP y, finalmente, volverse ciegos.(17)

En México, el 7.7% de los nacidos vivos atendidos por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS, principal proveedor de servicios médicos) son prematuros. Por lo tanto, es importante mejorar las condiciones de atención en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), así como la detección de ROP y la posterior implementación del tratamiento oportuno, si es necesario. En México, la tasa de mortalidad infantil en niños menores de 1 año fue de 11,5 por 1000 nacidos vivos en 2017; por lo tanto, el riesgo de ceguera debido a la RP es muy alto debido a los resultados neonatales adversos.(14)

En Guatemala no existe una incidencia establecida, sin embargo según estudio realizado se reporta que la incidencia en el Hospital Roosevelt es de 30%, en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es de 33%, en el Hospital General San Juan de Dios

74.3% y en el Hospital Pedro de Bethancourt es de 28.5%.(10) Cuanto más peso y/o, cuanto más tiempo antes de la fecha prevista o de menor edad gestacional haya nacido el bebe, mayor es la posibilidad de presentar algún grado de ROP. Es inversamente proporcional: (16)

- Peso menor de 1000 gramos: incidencia mayor al 50%
- Peso mayor de 1500 gramos: incidencia menor al 15 al 20 %.

Existen cinco estadios de retinopatía del prematuro desde un estadio leve (Estadio 1) hasta un estadio grave (Estadio 5), en el que la retina se desprende del ojo. Los bebés que presentan retinopatía del prematuro en estadio 1 y 2 están en estadio preumbral mientras que los de los estadios 3 a 5 pertenecen al estadio umbral. Afortunadamente, alrededor del 90 por ciento de los bebés que se encuentran en las Estadios 1 y 2 mejora sin tratamiento. Sin embargo, alrededor de la mitad de los bebés en el Estadio 3 y la mayoría de los que se encuentran en el Estadio 4 pueden sufrir daños oculares graves.

De acuerdo a un estudio realizado en el Hospital General San Juan de Dios los dos primeros grados del trastorno pueden desaparecer en forma espontánea (80%) con secuelas visuales leves (miopía, estrabismo, etc.). Si aparece el estadio III, hay que tratarlo; los estadios IV y V son causa de ceguera.(18)

De acuerdo a la edición 18 de la Revista Oftálmica de la Asociación Guatemalteca de Oftalmología publicada en mayo 2020, en Guatemala los reportes de incidencia de ROP en revistas nacionales e internacionales han sido variable. Con un porcentaje de pacientes que requieren tratamiento variable también, entre 6.75% a 16% en Hospitales de Guatemala de la red de salud (públicos) y entre 2.77% a 11.18% exclusivamente para El Instituto de Seguridad Social de Guatemala (IGSS) de la Ciudad de Guatemala. Centrándose las referencias en la ciudad capital, Cuilapa y Chimaltenango, donde se han realizado dichos tamizajes de ROP. No se tienen datos publicados en revistas científicas actualmente de otras áreas del país. Toda información con respecto a incidencia en cualquier área de Guatemala no reportada es valiosa. (19)

En el análisis de factores de riesgo perinatal (prenatal e inmediato postnatal) de ROP más grande hasta la fecha entre los lactantes que cumplen con las pautas actuales de detección

de ROP, descubrimos que el riesgo de ROP está determinado predominantemente por el peso al nacer y la edad gestacional, con otros factores de riesgo perinatal que contribuyen con información predictiva adicional mínima.

Encontramos algunos factores de riesgo perinatal además del bajo peso y la edad gestacional que se asociaron significativamente con ROP o ROP severa. Específicamente, descubrimos que la raza blanca, el parto externo y la intubación en la sala de partos se asociaron significativamente con mayores riesgos tanto de ROP como de ROP grave; mientras que un puntaje de APGAR de 1 minuto menor a 4 se asoció con un mayor riesgo de ROP; y el sexo masculino, el origen étnico hispano y la ausencia de uso de presión positiva en las vías respiratorias se asociaron con un mayor riesgo de ROP grave.

La edad materna, la PEG, la gravedad, la atención prenatal, la diabetes materna, el uso de esteroides prenatales, el modo de parto, la multiparidad y otras medidas de reanimación no se asociaron de forma independiente con la ROP o la ROP grave.

Dos factores posnatales importantes incluyen la administración excesiva de oxígeno y el aumento de peso posnatal lento. Las altas saturaciones de oxígeno arterial causan la inhibición del desarrollo vascular de la retina y daño a los vasos retinianos nacientes. El aumento de peso posnatal lento es una medida sustitutiva de IGF-1 bajo en suero, que también resulta en un crecimiento deficiente de los vasos retinianos. Otros factores de riesgo reportados para ROP también pueden ser predictivos, incluyendo sepsis, enterocolitis necrotizante, trombocitopenia y transfusión de glóbulos rojos.(13)

2.3 ROP causas y efectos

El tamizaje es fundamental para el diagnóstico oportuno. El examen de fondo de ojo es realizado por un retinólogo con experiencia en ROP previa dilatación farmacológica (con tres gotas de la mezcla resultante de agregar 20 gotas de fenilefrina al 10% a un frasco de 15 mL de tropicamida al 1%, aplicadas cada 5 minutos); se realiza oftalmoscopia indirecta con lente de 20 dioptrías e indentación escleral. Es importante destacar que existe evidencia significativa que indica que la detección y el tratamiento tempranos de la ROP a través de la detección de recién nacidos de alto riesgo disminuyeron drásticamente la incidencia de pérdida de visión irreversible y redujeron significativamente los resultados desfavorables. (20)

Se han identificado varios factores de riesgo perinatales y posnatales significativos asociados con la ROP, sin embargo, actualmente se sabe poco sobre los factores de riesgo prenatales relacionados con la ROP. En este sentido, la evaluación de biomarcadores en recién nacidos prematuros a través del análisis de la sangre del cordón umbilical puede ser útil y predictiva para el riesgo de ROP relacionado con eventos que ocurren en el útero porque la sangre del cordón umbilical al nacer puede reflejar directamente el efecto del medio intrauterino en el feto (es decir, hipoxia, estrés, lesiones e infección / inflamación).

De acuerdo a un estudio realizado en 110 recién nacidos, los niveles elevados de IL-6 y C5a en plasma de cordón podrían usarse como marcadores independientes para predecir la ROP severa y el tratamiento con láser, respectivamente, con modelos combinados que predicen la progresión de la ROP con buena precisión.(20)

La ROP es una enfermedad multifactorial, y varios factores de riesgo han sido analizados en numerosos estudios. Sin embargo, pocos estudios han distinguido los factores de riesgo del desarrollo de la ROP de los de la progresión de la ROP.

Los esteroides prenatales se han utilizado cada vez más para prevenir el SDR y la muerte en recién nacidos prematuros. Se considera que los esteroides prenatales facilitan la maduración pulmonar fetal y reducen la necesidad de ventilación mecánica y oxígeno suplementario. Sin embargo, la relación entre esteroides prenatales y ROP es controvertido. Estudios anteriores han demostrado que el uso prenatal de esteroides disminuyó la incidencia de ROP severa o no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo de ROP severa. Sin embargo en otros estudios se ha determinado que el uso prenatal de esteroides se correlacionó con una mayor tasa de desarrollo de ROP pero no se asoció con la progresión de ROP, probablemente porque los esteroides prenatales se usan cuando la madre y el recién nacido están en malas condiciones.

El uso irrestricto de oxígeno suplementario es una causa importante de ROP. Sin embargo, incluso si la saturación de oxígeno se controla cuidadosamente, este parámetro aún se considera un factor de riesgo importante para la ROP, sin embargo solo la duración de la ventilación mecánica es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la ROP, mientras que ninguno de los otros métodos de suministro de oxígeno se asociaron con la progresión de la ROP. Por lo tanto, la duración de la

ventilación mecánica es un factor predictivo mayor para el desarrollo de ROP que la duración total de la suplementación con O₂ o cualquier otro método de administración de O₂, pero no está relacionado con la progresión de la ROP.

De acuerdo a estudios el síndrome de distrés respiratorio tiene una asociación significativa con el desarrollo de ROP y la broncodisplasia pulmonar se relacionó con la progresión de ROP. Estos resultados son muy convincentes porque el SDR necesita oxígeno suplementario y puede inducir hiperoxemia en la retina en desarrollo, deteniendo así el crecimiento vascular de la retina. En consecuencia, la hipoxia resultante de la retina puede causar ROP. Sin embargo, el oxígeno suplementario inicial no está asociado con la progresión de la ROP. En contraste, la anomalía pulmonar crónica BPD requiere oxígeno suplementario prolongado, lo que puede causar la progresión de la ROP a un estado severo.

La sangre transfundida aumenta los niveles de hemoglobina en adultos y la carga de hierro en los recién nacidos prematuros. Debido a que la hemoglobina adulta tiene una menor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina fetal, el aumento del transporte de oxígeno por parte de la hemoglobina adulta aumenta el suministro de oxígeno a la retina en desarrollo, lo que puede reducir la angiogénesis. Además, las cargas elevadas de hierro pueden inducir radicales libres. Ambas situaciones pueden inducir el desarrollo o la progresión de la ROP.

Entre los diversos factores de riesgo potenciales, solo la edad gestacional contribuye tanto al desarrollo como a la progresión de la ROP. Se ha considerado que una edad gestacional baja es el factor de riesgo más importante para la ROP. La edad gestacional es un indicador definitivo de la inmadurez de los sistemas nervioso y vascular de los recién nacidos prematuros.(21)

2.4 Efectividad del uso de bevacizumab en pacientes con ROP

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 contra el factor de crecimiento endotelial vascular indicado en varias enfermedades de adultos. La literatura emergente y la opinión de expertos respaldan el uso fuera de etiqueta del bevacizumab intravítreo en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP), un proceso de enfermedad común que se observa en los recién nacidos prematuros.

En 1988 la destrucción de la retina periférica no vascularizada, con criocoagulación (CRYO-ROP Study), produjo un descenso de las complicaciones más graves, pero sobre todo nos permitió conocer las indicaciones para el tratamiento y estandarizó los estadios de la enfermedad y las zonas del ojo, que todavía hoy utilizamos y que son tan importantes para identificar los casos de mal pronóstico sin tratamiento. Esta técnica efectiva pero traumática, fue mejorada en los años 1990, con la introducción del láser; su administración a través de la pupila, permitía la ablación retiniana, sacrificando sólo las capas más superficiales de la coroides.

En el año 2003, otro estudio multicéntrico, denominado ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial) identificó, en estadios más precoces, a los niños que necesitaban tratamiento, mejorando los resultados. La patogenia de la enfermedad era bien conocida: las células periféricas retinianas, sin la vascularización necesaria, producían una serie de factores que inducían la neovascularización retiniana; el más importante es el "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF); es una vía inespecífica y responsable de otra patología retiniana.

En el año 2004 se comercializa el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal antiVEGF, y se ha utilizado, vía intravítrea, "off label" en otra patología ocular, donde el VEGF es el principal responsable (degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, etc.) con excelentes resultados.

Las primeras publicaciones de su uso en ROP aparecieron en el año 2008, en casos con opacidad de medios y/o muy mal pronóstico; sin embargo se necesitaba un estudio prospectivo o randomizado que permitiera comparar la eficacia del bevacizumab frente a la fotocoagulación; este fue el denominado BEATROP Cooperative Group (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity). Recluta entre marzo de 2008 y agosto del 2010, 300 niños, que cumplen los criterios de tratamiento (estado 3+ en zona I o zona II posterior) y randomiza el niño, los dos ojos, a un tratamiento o a otro; la variable principal es la recurrencia de la ROP antes de las 54 semanas pos menstrual.

El resultado es claro, sólo el 4 % de los niños del grupo tratado con bevacizumab frente al 22 % del grupo tratado con láser, recidivaron, y la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,002$). Pero el grupo del bevacizumab, demostró tener otras ventajas:

ningún niño precisó intubación, por el tratamiento; en el grupo del bevacizumab (la inyección intravítrea, no precisa analgesia o sedación profunda y es una maniobra muy corta) mientras que alrededor del 70 % de los del grupo del láser sí precisó de intubación. ($p < 0,001$).⁽²²⁾

En el estudio titulado “El bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad grave” realizado en la Universidad de Alicante, España, en el año 2011, se confirma que: la monoterapia con bevacizumab intravítreo se muestra más eficaz que el tratamiento convencional con láser para el tratamiento de la retinopatía del prematuro en estadio 3+ con afectación de zona I pero no con enfermedad de zona II.⁽²³⁾

En las conclusiones del estudio realizado en 12 pacientes con el título “Bevacizumab intravítreo como monoterapia de la retinopatía del prematuro” se confirma que: ninguno de los pacientes tratados con bevacizumab intravítreo presentó complicaciones oculares inmediatas. Se observó una respuesta satisfactoria a la monoterapia en 8 de los 12 niños. Estudio realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital Guillermo Grant Benavente de Chile año 2013. ⁽³⁾

Según el ensayo “tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo” publicado en la Revista Chilena de Pediatría - Mayo - Junio 2013, sugiere que el bevacizumab sería una terapia efectiva en el tratamiento de la RDP umbral en casos seleccionados, presentando como ventaja respecto a la FCL el ser un procedimiento de menor duración, que puede ser realizado en la Unidad de Neonatología, sin necesidad de anestesia general y que respeta más la integridad de la retina. En nuestro centro, considerando un universo de 17 pacientes, se observó una respuesta satisfactoria a la monoterapia con bevacizumab, requiriendo menos de la mitad de los pacientes reintervención con FCL, sin presentar ninguno de ellos complicaciones oculares inmediatas. Se hace necesario un seguimiento a futuro de estos pacientes para evaluar efectos locales y sistémicos a mediano y largo plazo.⁽⁸⁾

Uno de los efectos secundarios más comunes de la terapia sistémica en adultos es la hipertensión; sin embargo, esto no se ha descrito bien en los lactantes que reciben bevacizumab para ROP.⁽²⁴⁾ Además según un estudio prospectivo de casos y controles, realizado en 148 pacientes, se determinó que a la edad media de 1,5 años, los niños con

antecedentes de Bevacizumab intravítreo, mostraron resultados refractivos y visuales similares y resultados de desarrollo neurológico similares en comparación con pacientes prematuros con ROP sin necesidad de tratamiento.

El uso de bevacizumab intravítreo en la población infantil prematura aumentó a mediados de la década de 2000 con el primer ensayo controlado aleatorio multicéntrico, Bevacizumab elimina la amenaza angiogénica de la retinopatía del prematuro (BEAT-ROP). Aunque el bevacizumab actualmente no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento de la ROP, la declaración de política conjunta de la Sección de Oftalmología de la Academia Estadounidense de Pediatría, la Academia Estadounidense de Oftalmología, la Asociación Estadounidense de Oftalmología y Estrabismo Pediátrico, y La Asociación Estadounidense de Ortopistas Certificados afirma que "se puede considerar el tratamiento de bebés con zona 1, etapa 3+ ROP", que se basan en los hallazgos del ensayo BEAT-ROP.

Aunque la eficacia del tratamiento con bevacizumab se describió en el estudio BEAT-ROP, el estudio no tuvo el poder de evaluar la seguridad de la terapia anti-VEGF en recién nacidos. En este momento, los datos que describen los efectos a largo plazo y los resultados del desarrollo neurológico son contradictorios y poco claros. Los estudios de los niveles séricos de bevacizumab indican una detección continua hasta 60 días después de la administración intravítrea, y la supresión de los niveles séricos de VEGF se observa hasta 8 semanas después del tratamiento. Se desconoce en este momento qué efectos, si los hay, disminuyen los niveles sistémicos de VEGF en el desarrollo cerebral u otros sistemas de órganos.

Una de las complicaciones poco frecuentes (incidencia <0.5%) con la administración de bevacizumab sistémico es el desarrollo del síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES), que generalmente aparece dentro de la vida media de bevacizumab (~20 días) pero puede ocurrir en cualquier lugar entre 16 horas a 1 año después de la administración de drogas.

Este síndrome se caracteriza por hallazgos clínicos, como dolor de cabeza, encefalopatía y convulsiones, además de hallazgos radiográficos, que incluyen cambios en la sustancia blanca y edema vasogénico en la resonancia magnética. Pequeñas hemorragias petequiales; hematomas focales más grandes y más típicos; y también se

pueden observar hemorragias subaracnoideas a base de surco. En > 90% de los pacientes, el edema vasogénico asociado con PRES se observa en una distribución frontal parieto-occipital o posterior distintiva. El sello distintivo de PRES es la reversibilidad de estos hallazgos anormales de neuroimagen una vez que el agente ofensor ha sido eliminado o la condición subyacente ha sido resuelta. Aunque no se observaron síntomas clínicos, la edad del paciente hace que algunos de estos sean difíciles de obtener. Sin embargo, el paciente demostró el patrón clásico de edema vasogénico y reversibilidad en las imágenes de seguimiento, lo que hace que el PRES sea un diagnóstico probable.

En la población pediátrica, la PRES generalmente ocurre en niños mayores, y rara vez se observa en niños <1 año de edad. Existen informes de casos escasos, incluido uno de un bebé de 10 meses con factores predisponentes de hiponatremia y síndrome de hormona antidiurética inapropiada; uno de un bebé de 5 semanas de edad, anteriormente 36 semanas de gestación, después de una reparación bilateral de hernia inguinal; y uno de un bebé de 3 meses con antecedentes de apnea obstructiva del sueño y laringomalacia que desarrolló PRES después de procedimientos de laringoscopia y broncoscopia. Hasta donde sabemos, no existen informes de casos de PRES después de la administración intravítrea de bevacizumab para ROP.(24)

Una preocupación particular con respecto al uso de bevacizumab intravítreo (IVB) es el riesgo de retraso del desarrollo neurológico (NDD). Se ha demostrado que VEGF in vitro afecta la proliferación celular, la comunicación intercelular y la motilidad celular en varias neuronas y células gliales, y en modelos animales, se ha demostrado que VEGF estimula el crecimiento de axones neuronales para formar sinapsis, lo que genera preocupaciones de que la supresión de VEGF en lactantes podría afectar el neurodesarrollo.

Varios estudios han tratado de responder a la pregunta de si ocurren tasas más altas de NDD en los lactantes tratados con BIV, con resultados contradictorios. Sesenta y seis niños fueron incluidos en el estudio realizado en la Universidad de Wake Forest de 2010 a 2017; 18 recibieron IVB + DLP y 48 recibieron DLP solo. Los puntajes promedio de Bayley-III para cognición, lenguaje y motor, así como las tasas de NDD documental, no difirieron entre los grupos.(25)

En los últimos años, se han obtenido resultados prometedores del uso de Bevacizumab.

Se han informado menos errores de refracción al usar la inyección intravítrea de bevacizumab en comparación con la terapia con láser. A pesar de las complicaciones identificadas por la fotocoagulación panretiniana, este método se ha utilizado para el tratamiento de la ROP en las últimas dos décadas. Los problemas de refracción como la miopía, el astigmatismo y la anisometropía se determinaron comunes en los recién nacidos prematuros y existen varias revisiones que tras una serie de fundamentos siguen posicionando el Bevacizumab como tratamiento de elección.(26)

2.3 Protocolo para pacientes prematuros

La ROP puede ser un indicador de la "Calidad de la atención" brindada a los recién nacidos prematuros en un centro de salud asistencial. Se hace hincapié en la importancia de desarrollar un paquete de intervención basada en la necesidad de mejorar los conocimientos, las habilidades y las prácticas de los proveedores de atención de parto prematuro para mejorar la supervivencia de los recién nacidos prematuros sin ROP amenaza la vista. En áreas remotas, el enfoque de enseñanza a distancia puede usarse efectivamente para lograr los objetivos deseados.

Existe la necesidad de integrar los servicios de ROP y los servicios de salud infantil para garantizar la supervivencia saludable de los recién nacidos prematuros. Crear conciencia entre los padres de los bebés prematuros mejora el cumplimiento y la cooperación con una mejor atención neonatal en general, incluida una menor incidencia de ROP.(27)

La retinopatía del prematuro (ROP) es una afección potencialmente cegadora caracterizada por un crecimiento vascular anormal de la retina inmadura que afecta a los recién nacidos prematuros. Cada año, alrededor de 15 millones de bebés nacen prematuramente. Los países en desarrollo ahora están viendo un aumento debido a las mayores tasas de natalidad prematura, la disminución del acceso a los recursos neonatales y posiblemente debido a la falta de conocimiento o capacitación de los profesionales de la salud; en América Latina es la principal causa evitable de ceguera infantil.

Los criterios de inclusión para tamizar, definidos por el Servicio de Oftalmología de la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), de Medellín, Colombia, en un estudio realizado en el 2003 y 2008, fueron: RNPT con 32 semanas o menos de EG, RNPT con 1.600 gramos o menos de PN y RNPT entre 1.601 y 1.800 gramos con curso clínico inestable, basado en

las recomendaciones de las Academias Americanas de Pediatría y Oftalmología (5) modificadas para nuestra población a juicio del pediatra. Según la guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad, creada por la OPS en el año 2014, recomienda realizar tamizaje para detección de ROP en todo recién nacido con peso al nacer <2000 gramos y o 36 semanas o menos con cualquier peso.

Las últimas pautas de detección de ROP publicadas por la Academia Estadounidense de Pediatría y la Academia Estadounidense de Oftalmología (AAO / AAP), recomiendan que todos los bebés con edad gestacional (GA) de ≤ 30 semanas y / o ≤ 1500 g de peso al nacer, o con curso clínico inestable debe ser examinado.

La evaluación de la población en riesgo de ROP debe realizarse en función de la edad gestacional al nacer, así como la presencia y la gravedad de la enfermedad sistémica. En México, se estableció la detección obligatoria de ROP para niños nacidos a las 34 semanas o antes de edad gestacional, así como para aquellos con un peso al nacer de <1750 g. En términos generales, la primera evaluación debe realizarse en niños a las 31 semanas de edad pos menstrual (edad pos menstrual; edad al nacer + edad cronológica del niño después del nacimiento) si su edad al nacer es ≤ 27 semanas. De lo contrario, la primera evaluación debe realizarse 4 semanas después del nacimiento.

Las evaluaciones posteriores deben programarse con intervalos de menos de 1 semana a 3 semanas, según el grado de gravedad encontrado en evaluaciones anteriores. Además, el seguimiento se puede interrumpir a las 35 semanas de edad pos menstrual si la vascularización ha alcanzado la Zona III en ojos que no han mostrado previamente ninguna indicación de RP. Si no se observa vascularización normal, la vigilancia debe extenderse hasta 45 semanas de edad pos menstrual, o hasta 65 semanas de pos menstrual en pacientes que han sido tratados con medicamentos antiangiogénicos debido al riesgo de recurrencia tardía.(8)

El Programa Seguro Médico Siglo XXI, en coordinación con el Instituto Nacional de Perinatología de México, diseñaron la estrategia denominada “Apoyo Vital Integral del Neonato” (AVIN), que comprende el uso de ventilación no invasiva y aplicación racional de oxígeno regulado al prematuro comprometido. Dicha estrategia contempla implementación de un programa de capacitación al personal de salud responsable de la atención neonatal en prevención de ROP. Se espera lograr con dichas acciones: Creación de una Red

Nacional multidisciplinaria entre enfermeras, neonatólogos y oftalmólogos preocupados por el manejo correcto de los niños prematuros; La atención oportuna del recién nacido prematuro; La disminución de la tasa de prevalencia anual de 500 niños ciegos por retinopatía que se tiene registrada; Presentar los avances médicos que se tienen en México y las posibles interrelaciones de todas las instancias para el bienestar de los recién nacidos prematuros.(28)

Se recomienda realizar tamizaje para detección de ROP en todo recién nacido con peso al nacer <2000 gramos y o 36 semanas o menos con cualquier peso.(29)

La recomendación dada por expertos sobre la realización del primer tamizaje es la siguiente:

Edad gestacional (semanas)	Tiempo de primera tamización para ROP	
	Semanas posnatales	Semanas pos menstruales
22	8	30
23	7	30
24	6	30
25	5	30
26	4	30
27	4	31
28	4	32
29	4	33
30	4	34
31	4	35
32	4	36
33	4	37

Tabla No. 1: Tomado de guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad, 2014 (81).

Se recomienda suspender los exámenes oftalmológicos en recién nacidos sin ROP cuando la vascularización de la retina se ha extendido a la zona III y no antes de la semana 37.

Técnica de tamizaje de ROP: Antes del examen de tamizaje para dilatar la pupila se recomienda instilar una gota de solución combinada de fenilefrina al 2.5% con tropicamida al 0.5% en cada ojo en dos a tres dosis con 15 minutos de diferencia por lo menos una hora antes del examen. Se recomiendan gotas anestésicas antes del examen

oftalmológico si se utilizará separador (espéculo) palpebral o identificación escleral.

El tiempo para el examen oftalmológico para el tamizaje de ROP debe ser lo más corto posible, y se deben tomar las precauciones necesarias con el fin de resolver con prontitud y eficiencia cualquier situación de riesgo que se pudiera presentar como efectos en la TA, la FC y la función respiratoria del recién nacido. Se recomienda emplear oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) para realizar el tamizaje de ROP. Durante el procedimiento, monitorear los niveles de tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, ya que pueden descender durante su realización. Se recomienda que los oftalmólogos pediatras o retinólogos realicen el tamizaje en las unidades de cuidados neonatales.

Se recomienda que el tratamiento de ROP se realice en caso de presentar alguna de las siguientes situaciones:

Zona I	Cualquier estadio de ROP	Con enfermedad plus
Zona I	Estadio 3	Sin enfermedad plus
Zona II	Estadio 2	Con enfermedad plus
Zona III	Estadio 3	Con enfermedad plus

Se recomienda iniciar tratamiento en las primera 48 horas del diagnóstico en el resto de los casos tratar dentro de las 72 horas de diagnosticada. Se sugiere que el oftalmólogo tratante explique a los padres la necesidad de tratamiento y obtener consentimiento informado antes de realizar el procedimiento. Los niños que requieran tratamiento luego de haber sido dados de alta deben ser reingresados.

Seguimiento: al momento del egreso todo recién nacido con diagnóstico de ROP tratado o no debe tener un plan de seguimiento periódico hasta considerarse pertinente. Tener un control postoperatorio durante la primera semana para evaluar complicaciones o necesidad de retratamiento o tratamiento complementario hasta que se considere pertinente.

Actualmente en Guatemala se cuenta con una guía para el manejo de ROP en la cual se han estandarizado parámetros acordes a las características específicas de la población

latinoamericana, tomándose como factor de riesgo una edad gestacional al nacimiento menor o igual a 37 semanas y/o peso al nacer menor o igual a 2000 gramos o cualquier recién nacido con factores de riesgo. Se ha demostrado que las variaciones de las concentraciones de oxígeno durante las primeras semanas postnatales es perjudicial y favorece el desarrollo de ROP. Esto contribuye a las dos fases del desarrollo de la Retinopatía. En la primera fase del desarrollo de la enfermedad, la exposición a oxígeno elevado en el ambiente desencadena vasoconstricción y disminución de concentración de factor de crecimiento de endotelial vascular. En la segunda fase, la hipoxia induce la estimulación de la concentración de factor de crecimiento endotelial vascular y existe proliferación de neovasos. Por tanto, ROP es una enfermedad isquémica retiniana de los nacidos prematuros, y se caracteriza por neovascularización retiniana, que puede extenderse hacia el vítreo, y de progresar, conlleva a desprendimiento de retina traccional.(19)

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Identificar el curso clínico de pacientes con Retinopatía del prematuro luego de la administración intraocular de Bevacizumab

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Determinar la incidencia de Retinopatía del prematuro

3.2.2 Listar las características epidemiológicas de dichos prematuros

3.2.3 Listar los factores de riesgo en los RN incluidos en el estudio

3.2.4 Encontrar el grado de Retinopatía del prematuro con mayor incidencia en los pacientes estudiados

3.2.5 Estimar el tipo de tratamiento que se da a los pacientes en el Hospital Pedro de Bethancourt

3.2.6 identificar la necesidad de re intervención de dichos pacientes

IV. HIPÓTESIS

4.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes con retinopatía del prematuro tienen un adecuado curso clínico luego del uso de Bevacizumab.

4.2 HIPÓTESIS NULA

Los pacientes con retinopatía del prematuro no tienen un adecuado curso clínico luego del uso de Bevacizumab.

V. MÉTODO

5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo retrospectivo

5.2 UNIDAD DE ANÁLISIS

- Unidad primaria de muestreo: Hospital Pedro de Bethancourt. Departamento de Pediatría, área neonatal; La Antigua Guatemala, Sacatepéquez, Guatemala.
- Unidad de análisis: datos clínicos obtenidos de la boleta de recolección de datos.
- Unidad de información: se tomaron en cuenta pacientes de enero 2016 a junio 2020 que hayan recibido evaluación oftalmológica, usen o no Bevacizumab.

5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

- POBLACIÓN

Pacientes prematuros ingresados en el servicio de Neonatos.

- MUESTRA

Muestra probabilística.

Recién nacidos prematuros, ingresados en el servicio de Recién Nacidos, con bajo peso al nacer, con necesidad de uso de oxígeno, mayores a cuatro semanas de vida, que se les haya realizado la evaluación de fondo de ojo.

5.3.1 Población y Universo

Recién nacidos prematuros.

5.3.2 Marco muestral

De los Recién nacidos ingresados en el servicio, se seleccionó a los menores de 37 semanas de edad gestacional, de éste grupo se tomó en cuenta aquellos pacientes que utilizaron oxígeno, con peso al nacer menor a 2500 gramos, mayores a cuatro semanas de vida y que recibieron evaluación por el Médico Oftalmólogo.

Cálculo de Muestra:

1. El nivel de confianza (1-a). Para una seguridad del 90%, $Z = 1.65$

2. La precisión que deseada fué de: 10% (0.10)

3. La prevalencia de menores de 1 años atendidos es de (28%)

$0.28q = 1 - p = 1 - 0.28 = 0.72$

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

donde:

- $Z_{\alpha} = 1.65$ (ya que la seguridad es del 90%)
- $p =$ proporción esperada $= 0.28$
- $q = 1 - p = 0.72$
- $d =$ precisión de un 10% $(0.10)^2$

$$n = \frac{2.7225(0.2016)}{0.01} = 54$$

0.01

$$nf = \frac{54}{1 + 54/600} = 50$$

5.4 SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Para elegir los sujetos de estudio se utilizaron los siguientes criterios

5.4.1 Criterios de inclusión:

Pacientes prematuros ingresados en el Hospital Pedro de Bethancourt

Pacientes con bajo peso al nacer

Pacientes que hayan requerido oxigenoterapia

Pacientes evaluados por el Médico Oftalmólogo

Pacientes mayores a cuatro semanas de vida

5.4.2 Criterios de exclusión:

Pacientes prematuros que hayan fallecido antes de las 4 semanas de vida

Pacientes a término

Pacientes con adecuado peso al nacer

Pacientes con oxigenoterapia menor a 8 horas

Pacientes que no hayan sido evaluados por el Médico Oftalmólogo

5.5 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

5.5.1 Variables

Curso clínico de pacientes con ROP

Incidencia

Características epidemiológicas

Sexo

Edad gestacional

Peso al nacer

Factores de riesgo

Oxigenoterapia

Síndrome de distrés respiratorio

Cardiopatías

Transfusiones sanguíneas

Estadío de Retinopatía de

Prematuro Tipo de tratamiento

7.5.2 Operacionalización de variables

OBJETIVOS	MACROVARIABLES	MICROVARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Identificar el curso clínico de pacientes con retinopatía prematuro luego de la administración de intraocular Bevacizumab	Curso clínico		El curso clínico describe la evolución de la enfermedad que se encuentra bajo atención médica	Bueno Malo	Dependiente Cualitativa	Nominal
Determinar la incidencia de Retinopatía Prematuro	Incidencia		Total de pacientes diagnosticados con ROP durante el tiempo de estudio.	Incidencia= Casos nuevos, dividido, Población en riesgo en un periodo determinado	Independiente Cuantitativa	De razón
Listar las características	Características epidemiológicas	Sexo	Conjunto de las peculiaridades que	Masculino Femenino	Independiente Cualitativa	Nominal

epidemiológicas de dichos prematuros		<p>caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos</p> <p>Edad de un <u>embrión</u>, un <u>feto</u> o un <u>recién nacido</u> desde el primer día de la última <u>menstruación</u>. Es un sistema estandarizado para cuantificar la progresión del embarazo y comienza aproximadamente dos semanas antes de la <u>fertilización</u>.</p> <p>Edad gestacional</p>	<p>Semanas por Ballard</p>	Independiente Cualitativa	Nominal	Razón
Peso al nacer	<p>Peso de un <u>bebé</u> inmediatamente después de su <u>nacimiento</u>. Tiene correlación directa con la <u>edad a la que</u></p>	Peso en gramos	Independiente Cuantitativa			

Listar los factores de riesgo de los recién nacidos incluidos en el estudio	Factores de riesgo	Oxigenoterapia	<p>nació el <u>bebé</u> y puede estimarse durante el <u>embarazo</u> midiendo o la <u>altura uterina</u>.</p> <p>Tratamiento médico de algunas enfermedades que se fundamenta en la aplicación de inhalaciones de oxígeno.</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	Independiente Cualitativa	Nominal
Síndrome de distrés respiratorio		Síndrome de distrés respiratorio	<p>Trastorno entre los <u>recién nacidos</u>, cuyos <u>pulmones</u> no están completamente maduros.</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	Independiente Cualitativa	Nominal
Cardiopatía congénita		Cardiopatía congénita	<p>Alteraciones del <u>corazón</u> y los grandes vasos que se originan antes del nacimiento.</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	Independiente Cualitativa	Nominal
Transfusiones sanguíneas		Transfusiones sanguíneas	<p>Procedimiento médico relativamente sencillo en el que un paciente recibe</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	Independiente Cualitativa	Nominal

Encontrar el grado de retinopatía del prematuro con mayor incidencia en los pacientes estudiados	Estadio de retinopatía del prematuro		Clasificación de acuerdo a la ubicación y grado de cicatrización que ha ocurrido en la retina.	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Independiente Cualitativa	Nominal
Estimar el tipo de tratamiento que se da a los pacientes en el Hospital Pedro de Bethancourt	Tipo de tratamiento		Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.	AVASTIN Conservador	Independiente Cualitativa	Nominal

5.6 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR EN LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

5.6.1 Técnica

Se presentó el proyecto de investigación para aprobación y autorización. Se solicitó permiso a la coordinación de los postgrados del Hospital Pedro de Bethancourt.

5.6.2 Procedimientos para recolectar la información

- Se pidió autorización para revisión de expedientes clínicos en el Departamento de Registro y Estadística.
- Se llenaron los datos, por parte de la investigadora directamente a los prematuros mientras son evaluados por el oftalmólogo, así como la extracción de datos de expedientes clínicos de los pacientes que ya fueron evaluados.
- Se llevó una estadística mensual de recién nacidos prematuros y pacientes con ROP para el cálculo de incidencia.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{casos nuevos}}{\text{Población en riesgo en un periodo determinado}}$$

$$\frac{4}{239} = 0.0167 \times 100 = \mathbf{1.67}$$

5.6.3 Instrumentos o herramientas

Se creó una boleta de recolección de datos con la cual se realizó inicialmente una prueba piloto satisfactoria.

Validez: se realizó por medio de un juicio de experto donde 3 jueces realizaron la evaluación de las variables con sus dimensiones e indicadores, dando una ponderación entre 1 y 5 puntos a cada ítem, según respondiera a los objetivos del estudio.

Confiabilidad: posteriormente se realizó una matriz con los resultados obtenidos de los jueces calculando para cada ítem media, varianza y desviación estándar, el cálculo de se realizó por medio de Alfa de Cronbach, obteniendo una confiabilidad para el test de 0.61. (Ver anexo 2)

5.6.4 Plan de Análisis

- La revisión bibliográfica se realizó con la ayuda de Microsot Word y el sistema de ayuda bibliográfico Mendeley como normas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Se analizaron los resultados determinando: variables cualitativas y cuantitativas. Se ordenaron en una base de datos según el programa de Excel versión 10
- Se hizo el análisis cuantitativos según Epi-Info versión 3.5.4
- Se consideró efectivo o no efectivo el curso clínico de los pacientes en base a las evaluaciones de seguimiento y reintervenciones requeridas.
- Se realizó una relación entre el grado de retinopatía y el tipo de tratamiento con la presencia de ROP.
- Se estableció una relación entre los factores de riesgo y ROP por medio de Chi².

Factor de riesgo a evaluar		ENFERMO S	SANO S	TOTAL
	POSITIVOS	a	b	a+b
	NEGATIVOS	c	d	c+d
	TOTAL	c+a	b+d	N

$$X^2 = \frac{(ad - bc - 1/2N)^2 \times N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} \text{ grados de libertad} = 1$$

Oxigenoterapia:

P < 0.10

X² = 0 estadísticamente no significativo

Síndrome de distrés respiratorio:

P < 0.10

X² = 3.88 estadísticamente significativo

Cardiopatías congénitas:

P < 0.10

X² = 0.21 estadísticamente no significativo

Transfusiones sanguíneas:

$P < 0.10$

$X^2 = 0.51$ estadísticamente no significativo

- Presentación de gráficas y análisis estadístico de acuerdo a los objetivos de estudio.

5.7 ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN

5.7.1 Alcances

- Se pudo estimar la efectividad del uso de Avastín en pacientes con ROP del Hospital Pedro de Bethancourt.
- Fue posible obtener un 120% de la muestra para la realización del estudio, lo cual le aporta aún más importancia debido al alto índice de prematuridad atendido actualmente.
- Se promovió la implementación de estrategias que ayuden al mejor cumplimiento del protocolo para pacientes prematuros, así como la estandarización e institucionalización del mismo.
- Según datos medibles y razonables, de bajo costo y de análisis razonable y factible.

5.7.2 Límites

- Existen pocos estudios realizados respecto al tratamiento de ROP.
- Hubo poca cantidad de pacientes prematuros diagnosticados y tratados con retinopatía del prematuro.
- Existe un subregistro de pacientes prematuros ya que se evidenció que un porcentaje mínimo acude a su estudio de fondo de ojo.
- Debido a la pandemia se cerró la consulta externa lo cual disminuyó aún más la consulta de pacientes y se tomaron en cuenta para el estudio también a los pacientes citados al Club de Leones de Antigua Guatemala por el médico oftalmólogo.
- Aún persisten en nuestro medio barreras tecnológicas para realizar un estudio e informe más completos.

5.8 ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Etapas retrospectivas

No se utilizó consentimiento informado, ya que estos pacientes ya fueron evaluados. Es

necesario para ampliar muestra y dar validez al estudio (validez interna) y poder generalizar (validez externa).

Etapa b prospectiva

Respeto por las personas

Todos los padres o encargados de los pacientes prematuros voluntariamente decidieron si deseaban participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado para poder hacerlo. No se incluyeron al estudio pacientes que no cuenten con un consentimiento informado.

Beneficencia

El beneficio para la población pediátrica y principalmente los pacientes prematuros que sean atendidos en el Hospital Pedro de Bethancourt, se vio reflejado en impulsar la creación de un protocolo de tratamiento para retinopatía del prematuro, donde se priorice el uso de medicamentos de alta eficacia y con menor cantidad d efectos adversos para el paciente.

Justicia

Todos los pacientes prematuros tuvieron el derecho de ingresar al estudio y a todos se les realizó una evaluación oftalmológica de acuerdo a protocolos para el tratamiento de pacientes prematuros. Según estudios el Bevacizumab es un medicamento seguro para suuso y con pocos o nulos efectos adversos, que ya ha sido utilizado con anterioridad en esteHospital.

Por su naturaleza, este estudio puede ser clasificado como categoría II o con riesgo mínimo, ya que se hará uso de un medicamento de uso común y margen terapéutico ya conocido.

VI RESULTADOS

TABLA No. 1
Características generales del grupo estudiado
n=60

VARIABLE	FRECUENCIA	Fr	%	%	
	A	ACUMULADA		ACUMULADO	
EDAD	0-30 DIAS	7	7	12	12
	31-60 DIAS	42	49	70	82
	>60 DIAS	11	60	18	100
SEXO	F	30	30	50	50
	M	30	60	50	100
EDAD GESTACIONAL	26-28 SEMANAS	1	1	2	2
	29-31 SEMANAS	5	6	8	10
	32-34 SEMANAS	28	34	47	57
	35-36 SEMANAS	26	60	43	100
	>36 SEMANAS	0	60	0	100
PESO AL NACER	<1000 EXTREMADAMENTE BAJO PESO AL NACER	3	3	5	5
	1000-1499 MUY BAJO PESO AL NACER	22	25	37	42
	1500- 2499 BAJO PESO AL NACER	35	60	58	100
	>= 2500	0	60	0	100
OXIGENOTERAPIA	SI	60	60	100	100
	NO	0	60	0	100
DÍAS DE OXÍGENO	1-7 DÍAS	43	43	72	72
	8-14 DÍAS	12	55	20	92
	15-21 DÍAS	2	57	3	95
	22-30 DÍAS	0	57	0	95

	>30 DÍAS	3	60	5	10 0
SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO	SI	60	60	10 0	10 0
	NO	0	60	0	10 0
CARDIOPATÍA	SI	2	2	3	3
	NO	58	60	97	10 0
TRANSFUSIONES SANGRÍNEAS	SI	8	8	13	13
	NO	52	60	87	100
RETINOPATÍA DEL PREMATURO	SI	4	4	7	7
	NO	56	60	93	100
ESTADÍO DE ROP	I	3	3	75	75
	II	0	3	0	75
	III	1	4	25	100
	IV	0	4	0	100
TRATAMIENTO	BEVACIZUMAB	2	2	50	50
	CONSERVADOR	2	4	50	100
REINTERVENCIÓN	SI	1	1	25	25
	NO	3	4	75	100
SEGUIMIENTO	SI	35	35	58	58
	NO	25	60	42	100
CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON ROP	BUENO	4	4	10 0	100
	MALO	0	4	10 0	100

Para una muestra de 60 pacientes estudiados se determinó que al momento de la evaluación el 98.3% ya tenía una edad de 4 semanas o más, como lo establecen las guías para estudio de ROP y los criterios de inclusión de este estudio, encontrándose el 70% en las edades de 31 a 60 días de vida (con intervalo de confianza para la media del 60%-79% con nivel de confianza del 90%). En cuanto al sexo de los pacientes estudiados se encontró una distribución equitativa con un 50% tanto para masculino como femenino (con intervalo de confianza para la media del 39%-60% con nivel de confianza del 90%). Para la edad gestacional de los pacientes se obtuvo que el 100% de los evaluados fueron

prematuros, con un 47% comprendido entre las 32 y 34 semanas de edad gestacional y de forma muy similar los pacientes entre 34 y 36 semanas (con un intervalo de confianza de 39% a 54%). Respecto al peso al nacer de los pacientes bajo estudio el 58% presentó bajo peso al nacer encontrándose en un rango entre 1500 y 2499 gramos al momento de nacer (con intervalo de confianza para la media del 47%-68% con nivel de confianza del 90%), cabe resaltar que ninguno de los pacientes tuvo un peso al nacer de 2500 gramos o mayor.

La totalidad de los pacientes estudiados presentó síndrome de distrés respiratorio por lo que de igual manera el 100% de los mismos utilizó oxigenoterapia, uno de los factores de riesgo más importantes para presentar ROP, de los cuales un 72% hizo uso de la misma por un tiempo entre 1 a 7 días.

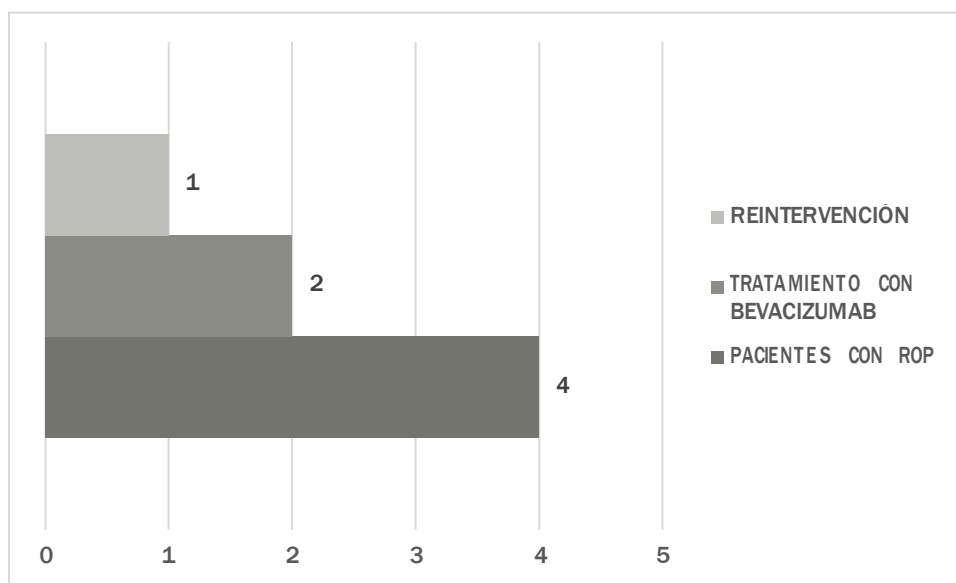
En cuanto a las cardiopatías como otro de los factores de riesgo anteriormente estudiados para la aparición de ROP, se encontró que el 97% de los pacientes incluidos en el estudio no presentó la misma; de igual manera se incluyeron las transfusiones como factor de riesgo, encontrando dicho procedimiento únicamente en 8 de los pacientes, determinando que el 87% no recibió ningún tipo de transfusión.

Luego del estudio en 60 pacientes se determinó que la incidencia de ROP en el Hospital Pedro de Bethancourt fue de 1.67 pacientes por cada 100 pacientes prematuros atendidos en el servicio de Recién Nacidos; lo cual equivale a 4 pacientes diagnosticados con algún grado de retinopatía, correspondiente a un 7% de la totalidad (ver GRÁFICA No.1); 75% de los pacientes con ROP se encontraba en grado I de la misma y un paciente correspondiente al 25% se encontraba en grado III.

El curso clínico de los pacientes con ROP luego de la administración de Bevacizumab se determinó como buena, ya que un 100% de los pacientes presentó una resolución completa de la enfermedad; de los pacientes con ROP al 50% se le administró tratamiento con Bevacizumab, siendo necesaria la reintervención en uno de ellos, sin embargo luego del respectivo seguimiento se determinó que no fue necesaria una nueva reintervención encontrando un resultado exitoso a la terapia.

GRÁFICA No. 1

Curso clínico de pacientes con Retinopatía del prematuro, luego de la administración intraocular de Bevacizumab



Se observa como la barra mayor representa a los pacientes con ROP identificados durante el estudio, con un total de 4 pacientes; la barra siguiente representa a los 2 pacientes con presencia de ROP a quienes se les administró Bevacizumab intraocular, es decir un 50% de los pacientes diagnosticados y por último la barra más pequeña representa a un paciente que ameritó una reintervención durante su seguimiento luego de la administración del tratamiento intraocular.

TABLA No. 2**Características epidemiológicas de los pacientes prematuros incluidos en el estudio**

VARIABLE		FRECUENCIA	%
EDAD	0-30 DIAS	7	12
	31-60 DIAS	42	70
	>60 DIAS	11	18
SEXO	F	30	50
	M	30	50
EDAD GESTACIONAL	26-28 SEMANAS	1	2
	29-31 SEMANAS	5	8
	32-34 SEMANAS	28	47
	35-36 SEMANAS	26	43
	>36 SEMANAS	0	0
PESO AL NACER	<1000 EXTREMADAMENTE BAJO PESO AL NACER	3	5
	1000-1499 MUJ BAJO PESO AL NACER	22	37
	1500- 2499 BAJO PESO AL NACER	35	58
	>= 2500	0	0

En la tabla de características epidemiológicas se toman en cuenta las variables: edad, sexo, edad gestacional y peso al nacer. Se observa que la edad de los pacientes al momento de realizarse la evaluación oftalmológica se registró en un 82% entre los 31 a 60 días de vida; en cuanto al sexo se registró un 50% tanto para masculino como femenino lo cual equivale a una proporción 1:1; la edad gestacional al momento de nacer, considerando que todos los pacientes tomados en cuenta fueron prematuros, se registró que el 57% se encontraba entre las 32 a 34 semanas de gestación; respecto al peso al nacer 58% presentaron bajo peso.

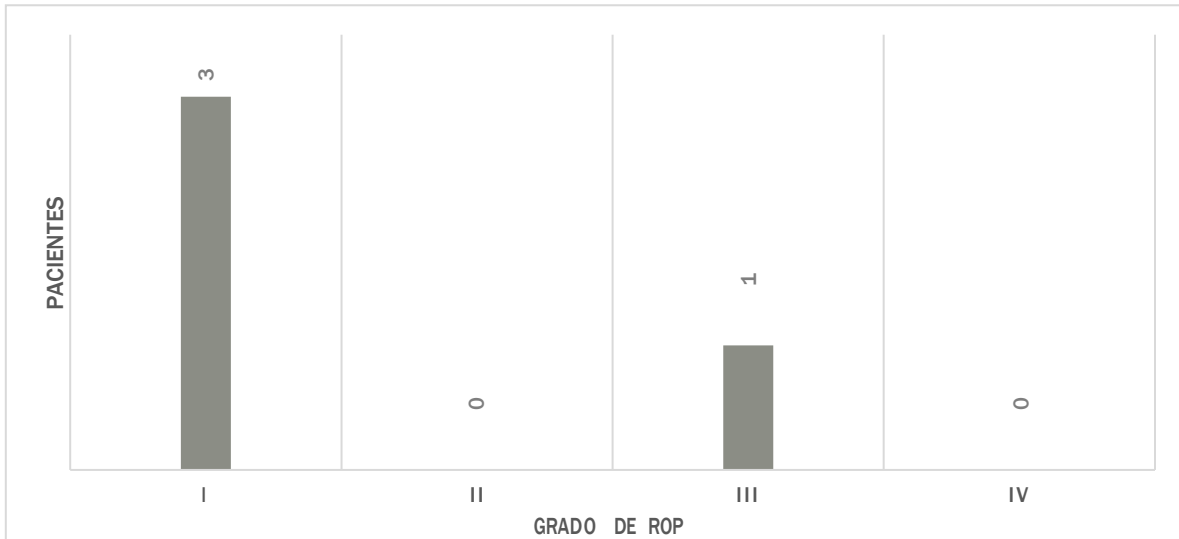
TABLA No. 3**Factores de riesgo en pacientes incluidos en el estudio**

VARIABLE		FRECUENCIA	%
DIAS DE OXIGENO	1-7 DIAS	43	72
	8-14 DÍAS	12	20
	15-21 DÍAS	2	3
	22-30 DÍAS	0	0
	>30 DÍAS	3	5
SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO	SI	60	100
	NO	0	0
CARDIOPATÍA	SI	2	3
	NO	58	97
TRANSFUSIONES SANGRÍNEAS	SI	8	13
	NO	52	87

En la tabla anterior se observa que respecto a los factores de riesgo encontrados en los pacientes incluidos en el estudio el 100% hizo uso de oxigenoterapia, de los cuales 72% la utilizó de 1 a 7 días, lo que conlleva a que de igual manera el 100% de pacientes presentara síndrome de distrés respiratorio. En cuanto a cardiopatías, se registraron únicamente en un 2% de pacientes; el 87% de los pacientes no recibió transfusiones sanguíneas.

GRÁFICA No. 2

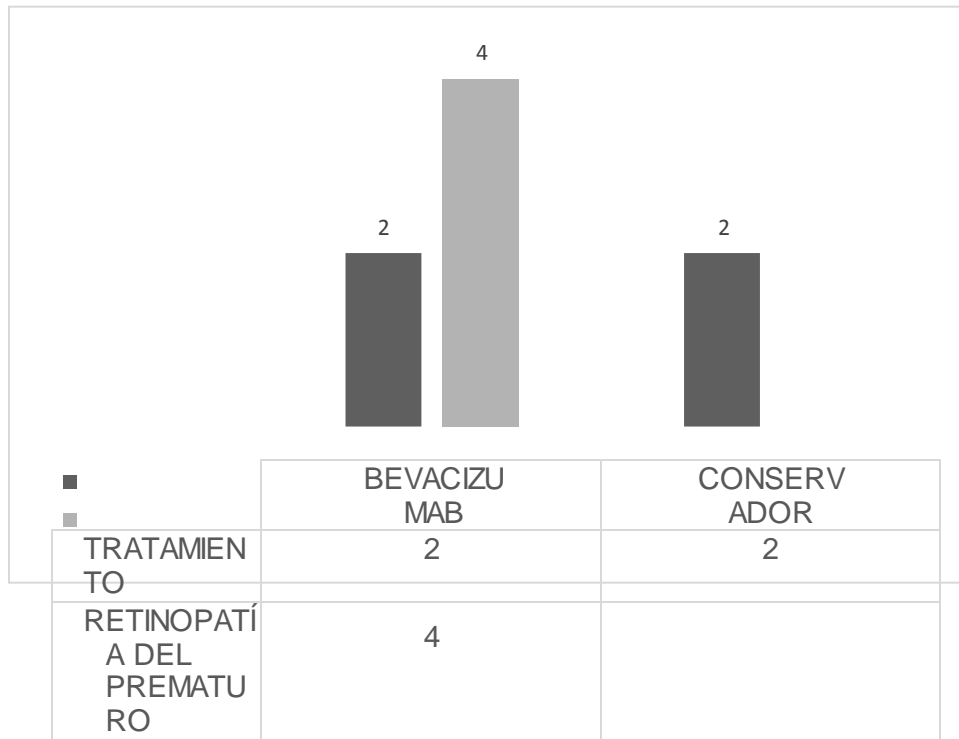
Grado de Retinopatía del prematuro con mayor incidencia



Por medio de ésta gráfica podemos observar que de acuerdo a los datos recolectados 4 delos pacientes fueron diagnosticados con ROP, de los cuales un paciente se encontraba en grado III y los otros 3 pacientes se encontraban en grado I, siendo esta la mayor incidencia.y uno en grado III.

GRÁFICA No. 3

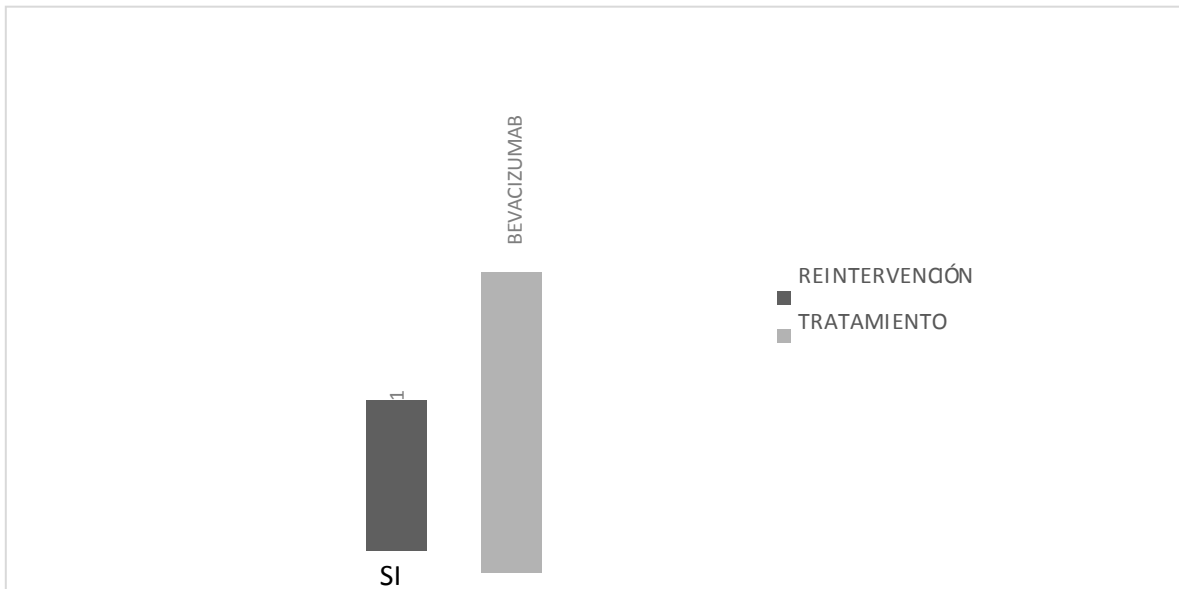
Tipo de tratamiento administrado a pacientes con ROP del Hospital Pedro de Bethancourt



La anterior gráfica nos muestra que se contó con un total de 4 pacientes diagnosticados con ROP, de los cuales a 2 de ellos les fue administrado Bevacizumab intraocular y a los otros 2 se les dio tratamiento conservador.

GRÁFICA No. 4

Necesidad de reintervención de pacientes luego de la administración de Bevacizumab



En la gráfica anterior podemos observar que de los pacientes diagnosticados, 2 de ellos fueron tratados con bevacizumab, de los cuales posteriormente 1 tuvo que ser reintervenido.

VII DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Como ya se ha expuesto la retinopatía del prematuro es un trastorno vascular proliferativo de la retina que afecta a los bebés prematuros. Se caracteriza por vascularización retiniana aberrante, fibrosis vitreoretiniana, arrastre macular y eventualmente desprendimiento de retina con resultado visual grave. A medida que la supervivencia de los bebés muy inmaduros ha mejorado con los avances en la atención neonatal, la incidencia de ROP también está aumentando. ROP se ha convertido en la principal causa de ceguera infantil prevenible en el mundo. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento oportunos pueden prevenir resultados visuales graves.(30)

El factor de crecimiento endotelial vascular juega un papel importante en la patogénesis de la ROP. Este factor de crecimiento se expresa a partir de la retina avascular inmadura, y sus niveles están regulados por la saturación relativa de oxígeno del tejido. La acumulación de VEGF conduce a una neovascularización anómala con sus efectos posteriores. Se han detectado niveles elevados de VEGF en pacientes con RP. Por lo tanto, un enfoque para tratar la ROP tiene como objetivo destruir las células productoras de VEGF.

Para identificar el curso clínico de los pacientes con Retinopatía del prematuro luego de la administración de Bevacizumab, se tomaron en cuenta los 2 pacientes diagnosticados con ROP a quienes además se les administró dicho medicamento; se observó que ambos lograron la resolución completa de la enfermedad, por lo cual se consideró que el curso clínico de los pacientes es bueno. Cabe resaltar que en la actualidad el Hospital Pedro de Bethancourt, es el único lugar fuera del departamento de Guatemala donde se aplica dicho tratamiento en pacientes con ROP, lo que da relevancia y significancia al estudio ya que demuestra que no importando el lugar donde se encuentren estos pacientes, pueden ser tratados adecuadamente para evitar complicaciones futuras e incluso ceguera.

Para la evaluación de la efectividad del Bevacizumab se tomaron en cuenta los pacientes con ROP a quienes se les administró dicho tratamiento dándoles un seguimiento y evaluando la necesidad de reintervención, encontrando que de los pacientes evaluados 4 de ellos presentaron ROP, de éstos al 50% se le administró Bevacizumab lo cual corresponde a 2 pacientes, luego de las evaluaciones de seguimiento únicamente uno de

ellos necesitó reintervención resolviendo en su totalidad de acuerdo al seguimiento, lo cual nos indica que el tratamiento con Bevacizumab puede considerarse efectivo y el curso clínico de dichos paciente es bueno.

Durante la realización del presente estudio se pudieron listar las principales características epidemiológicas presentes en la muestra, de las cuales se encontró que un 70% de la muestra evaluada se encontraba entre las edades de 31 a 60 días de vida; en cuanto al sexo, se encontró una igualdad de distribución con un 50% de participantes tanto masculinos como femeninos; el 100% de los participantes estudiados reportó prematuridad, encontrando un predominio de edad gestacional de 32 a 34 semanas; de igual manera la totalidad de pacientes no alcanzó su peso ideal antes de nacer, encontrando que un 58% presentó entre 1500 y 2499 gramos al momento del nacimiento.

Se ha informado una mayor prevalencia de bajo coeficiente intelectual entre individuos prematuros de muy bajo peso al nacer que en los controles a término. Algunos estudios han demostrado que los niños nacidos prematuros tienen más dificultades con el razonamiento no verbal y las tareas visoespaciales que la capacidad verbal. Este patrón parece persistir en la adolescencia y en la edad adulta. Los problemas visomotores pueden afectar el rendimiento académico, como la lectura, la escritura y las matemáticas, y pueden volverse más problemáticos con la edad.(31)

Para poder listar los factores de riesgo de la población en estudio se tomaron en cuenta los encontrados con mayor frecuencia en estudios previos, se estableció una relación entre los mismos y la presencia de ROP por medio de la realización de tablas de contingencia para el cálculo de χ^2 ; de esta forma se encontró que el uso de oxígeno, la presencia o no de cardiopatías y la necesidad de transfusión de hemoderivados, no presentaron significancia estadística respecto a la presencia o no de ROP, siendo únicamente el síndrome de distrés respiratorio quien presentó significancia estadística respecto a la presencia de ROP.

De acuerdo a un estudio realizado en el Hospital General San Juan de Dios hay cinco grados de retinopatía; en los dos primeros el trastorno puede desaparecer en forma espontánea (80%) con secuelas visuales leves (miopía, estrabismo, etc.), si aparece el estadio III, hay que tratarlo; los estadios IV y V son causa de ceguera; En el presente

estudio se encontraron 4 pacientes que presentaron retinopatía del prematuro en los cuales fue posible determinar el grado de ROP, encontrando que 3 de ellos presentaron ROP grado I y únicamente en uno de ellos se evidenció ROP grado III, aunque en comparación al estudio previo a tres de los pacientes identificados en estadio I se le administró tratamiento, el dato sirvió para justificar la necesidad de reintervención.

Para el estudio del tipo de tratamiento utilizado con mayor frecuencia en pacientes con ROP del Hospital Pedro de Bethancourt así como la necesidad de reintervención luego del uso del mismo, también se realizó un cruce de variables encontrando que de los 4 pacientes diagnosticados en el 50% fue utilizado Bevacizumab, correspondiente a un paciente con ROP grado III y a uno con ROP grado I. Sin embargo cabe destacar que los pacientes continuaron bajo seguimiento y considerando que dicho paciente presentaba ROP grado III en éste se observó resuelto el problema luego de la primera reintervención lo cual lejos de ser un dato desalentador es considerado estimulante para continuar implementado dicha terapia.

En base a todo lo anterior sigue considerándose necesaria la implementación de un protocolo interinstitucional para el tratamiento y seguimiento efectivo del paciente prematuro, por lo que en conjunto con el Médico Oftalmólogo del área y la Dra jefa del área Neonatal se ideó la colocación de pulseras a los pacientes prematuros, las cuales serán retiradas hasta el momento de su evaluación oftalmológica, esto con el fin de tener mejor control y seguimiento sobre los mismos, además se colocaron mantas publicitarias en las áreas neonatales de encamamiento y consulta externa, con el fin de informar de mejor manera a los padres de familia sobre la importancia del seguimiento y tamizaje de sus hijos.

Se evalúa la posibilidad de contar con el patrocinio de fondos para la implementación de la evaluación de fondo de ojo con un oftalmoscopio portátil que usando la pantalla del teléfono inteligente como monitor permita la grabación de video y las imágenes de fondo de ojo, para el caso de pacientes con riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro (ROP), lo que facilita la detección oportuna para comenzar el tratamiento en pacientes que lo requieren.(32) Por último se considera que sigue siendo necesaria la realización de más estudios sobre el tema ya que hasta el día de hoy se desconoce mucho sobre el mismo, lo cual complica la prevención de la enfermedad.

Durante la realización del presente estudio se encontraron limitantes dentro de las que destaca la poca cantidad de estudios relacionados al tema realizados en países del tercer mundo; así como la pobre tecnología para la realización de evaluaciones oftalmológicas más eficientes. También se encontró una baja cantidad de pacientes diagnosticados lo cual puede relacionarse al subregistro de pacientes prematuros que no llevan un seguimiento adecuado, cabe resaltar que debido a la pandemia por COVID 19 fue cerrada la consulta externa y esto limitó más el seguimiento de los pacientes.

Se considera que la presente tesis tiene validez interna debido a que la muestra es mayor de 30 pacientes ($n=60$), la recolección de datos fue realizada por un único investigador. Los resultados presentados anteriormente pueden generalizarse a otras poblaciones de adultos mayores por ejemplo de otros hospitales, en otras palabras, el estudio puede reproducirse, lo que le confiere validez externa.

Se sugiere la realización de nuevos estudios, ya que como se observó en las diferentes literaturas consultadas no existen datos concretos, principalmente en los países en desarrollo, sobre las causas, diagnóstico y tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro, lo cual es de gran importancia para la aplicación de protocolos a dichos pacientes y prevención de la ceguera en los mismos.

7.1 CONCLUSIONES

7.1.1 Se determinó que el tratamiento con bevacizumab en pacientes con ROP en el Hospital Pedro de Bethancourt es efectivo, identificando como bueno el curso clínico de los pacientes a quienes se les administró luego de la resolución total de la enfermedad.

7.1.2 La incidencia actualmente registrada de ROP en el Hospital Pedro de Bethancourt es de 1.67 por cada 100 pacientes prematuros atendidos en este lugar.

7.1.3 De acuerdo a las características epidemiológica el 96% cumplió con la edad mínima indicada para la evaluación oftalmológica según protocolos internacionales, encontrándose la mayoría entre 31 y 60 días de vida. El intervalo de confianza para sexo de los pacientes fue de 39 a 60% para ambos. La edad gestacional con mayor frecuencia se encuentra entre 32 y 34 semanas, correspondiente a una prematurez temprana, el peso de dichos pacientes se registró en su mayoría como bajo peso entre 1500 a 2499 gramos.

7.1.4 Respecto a los factores de riesgo se encontró que el uso de oxígeno, la presencia de distrés respiratorio y cardiopatías congénitas no condicionan a una mayor aparición de ROP, encontrando que únicamente la realización de transfusiones sanguíneas tiene una relación positiva con la presencia de ROP.

7.1.5 De los pacientes estudiados se determinó que tres presentaron ROP grado I, siendo éste el grado de ROP registrado con mayor frecuencia en los pacientes atendidos en el Hospital Pedro de Bethancourt.

7.1.6 En cuanto al tipo de tratamiento administrado a los pacientes se estimó que el 50% requirió la administración de Bevacizumab, siendo este el tratamiento de elección en los pacientes que requieren uso de terapia en éste Hospital.

7.1.7 Se identificó que el grado de severidad de la enfermedad determina la necesidad de reintervención del paciente, encontrando que a mayor severidad más probabilidad de reintervención.

7.2 RECOMENDACIONES

7.2.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, la promulgación de un protocolo nacional para la atención y seguimiento del paciente prematuro, así como la creación de programas para asegurar el cumplimiento del mismo.

7.2.2 Al Hospital Pedro de Bethacourt de la Antigua Guatemala, Gestionar la creación de un área específica en la consulta externa para el tratamiento y seguimiento del paciente prematuro que incluya la evaluación oftalmológica, otoacústica, cardiológica y metabólica del mismo para asegurar de esta manera el desarrollo óptimo del mismo.

7.2.3 Al Departamento de Pediatría del Hospital Pedro de Bethancourt, crear comisiones que aseguren la eficacia en el cumplimiento de los protocolos interinstitucionales, tanto con publicidad para el conocimiento de los mismos, como en la actualización continua de ellos.

VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud GRA. Guía de práctica clínica para la prevención , diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP). Minist Salud Buenos Aires [Internet]. 2016;1:207. Available from:
<http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000723cnt-guia-rop-2016.pdf>
2. Cifuentes Noriega, Maria Teresa; Esquivel Arevalo YP. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro-ROP-. 2012;1–67. Available from:
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8942.pdf
3. Bancalari M A, Schade Y R, Peña Z R, Pavez P N. Bevacizumab intravítreo comomonoterapia de la retinopatía del prematuro en 12 pacientes. Arch Argent Pediatr[Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Jun 22];112(2):160–3. Available from:
<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n2a09.pdf>
4. Esandi ME, Chapman E. RETINOPATIA DEL PREMATURO Informe de Evaluación Externa. 2008;
5. Statement P. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1997;104(5):888–9.
6. Gilbert C. Characteristics of Infants With Severe Retinopathy of Prematurity in Countries With Low, Moderate, and High Levels of Development: Implications for Screening Programs. Pediatrics [Internet]. 2005;115(5):e518–25. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-1180>
7. Priscilla H. Valentine, J. Craig Jackson, Robert E. Kalina DEW. Increased Survival of Low Birth Weight Infants: Impact on the Incidence of Retinopathy of Prematurity. Pediatrics [Internet]. 84(3). Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/84/3/442>
8. Bancalari Molina A, Schade Y. R, Peña Z. R, Pavez P. N. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo. Rev Chil Pediatr. 2013;84(3):300–7.
9. Zimmermann-Paiz MA, Fang-Sung JW, Porras-Jui DK, Cotto-Menchú EJ, Romero-Escribá AL. Retinopatía del prematuro en un país en vías de desarrollo. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2009;83(6):323–6. Available from:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2009/rmo096a.pdf>
10. Morales López DVL. RETINOPATÍA DEL PREMATURO. 2017; Available from:

http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10658.pdf

11. Josse B, Castillo MR. Universidad Privada Antenor Orrego. 2017;
12. Postgrado EDEEDE. Incidencia y factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro carmen lucía alfaro villatoro. 2013;
13. Ying G, Bell EF, Donohue P, Tomlinson LA, Bell EF, Donohue P, et al. Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and Rop Study Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and Rop Study. *Ophthalmic Epidemiol* [Internet]. 2019;26(4):270–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/09286586.2019.1606259>
14. Acevedo-castellón R, Ramírez-neria P, García-franco R. Incidence of retinopathy of prematurity type 1 and type 2 in a regional Hospital of Social Security in the state of Queretaro , Mexico (2017 – 2018). 2019;0:1–7.
15. Cauch-Aragón LM, De la Fuente-Torres MA, Sánchez-Buenfil E, Farías-Cid R. Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2018 Apr 23];31(1):21–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533717300444>
16. Shah PK. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr* [Internet]. 2016;5(1):35. Available from: <http://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v5/i1/35.htm>
17. Al-khaled T, Mikhail M, Jonas KE, Wu W. Training of Residents and Fellows in Retinopathy of Prematurity Around the World : An International Web-Based Survey. 2019;3–8.
18. Orellana Valiente C. Determinar la incidencia de retinopatía del Prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General San Juan de Dios Durante el año 2010. 2010;1–25. Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9023.pdf
19. Arriola López, Andrea; Reyna Soberanis, Laura; Sáenz E. COVID-19: Impacto en oftalmología. 2020; Available from: www oftalmologosdeguatemala.org
20. Park YJ, Woo SJ, Kim YM, Hong S, Lee YE, Hoon K. Immune and Inflammatory Proteins in Cord Blood as Predictive Biomarkers of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants.
21. Woong J, Id C. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. 2019;1–9.

22. ETS P. Bevacizumab en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP). *AdmNac Medicam Aliment y Tecnol Médica*. 2016;26(2):2–3.
23. González de Dios J MAM. Artículos valorados críticamente El bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad graveEl bevacizumab intravítreo es eficaz para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad grave. *Evid Pediatr*. 2011;7(2):2–5.
24. Twitty G, Weiss M, Albayram MS, Mara KO, Mowitz ME. Hypertension and Neuroimaging Changes After Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. 2020;145(1):1–8.
25. Ahmed K, Ali AS, Delwadia N, Greven MA. Neurodevelopmental Outcomes Following Intravitreal Bevacizumab With Laser Versus Laser Photocoagulation Alone for Retinopathy of Prematurity. 2020;(March 2019):220–4.
26. Razavi ME, Shoeibi N, Hassanzadeh S. Refractive outcome of intravitreal bevacizumab injection in comparison to spontaneous regression of retinopathy of prematurity (ROP). *Strabismus* [Internet]. 2020;28(1):49–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/09273972.2019.1697302>
27. Maharashtra I. Guest Editorial Retinopathy of prematurity. 2020;
28. Orozco-g LP. Plan nacional de detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro National plan for detection and treatment of retinopathy. :295–302.
29. Navarro-blanco C, Peralta-calvo J, Pastora-salvador N. Fiabilidad en el cribado de la retinopatía del prematuro mediante el análisis de retinografías. 2014;81(3).
30. Aldebasi T, Guma A, Bashir R, Saif A. Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. 2019;11426:526–32.
31. Pétursdóttir D, Larsson E, Böhm B. Visual-motor functions are affected in young adults who were born premature and screened for retinopathy of prematurity. 2020;(February):1–7.
32. Zepeda-romero LC, Alfonso J, Padilla G, Ibarra DP, Orozco-perez J, Delgadillo RA, et al. Diagnostic Images of the Ocular Fundus Using a Low-Cost Portable Endoscope in Premature Patients at Risk of Developing Retinopathy of Prematurity.2020;2020.

IX ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Boleta Expediente

Edad del RN al momento de la evaluación oftalmológica días

Datos del nacimiento	Sexo	M	F		
	Edad gestacional			Semanas por Ballard	
	Peso al nacer			Gramos	

Factores de riesgo	Oxigenoterapia	SI	NO		
	Síndrome de distrés respiratorio		SI	NO	
	Presencia de cardiopatía		SI	NO	
	Transfusiones sanguíneas		SI	NO	

Evaluación oftalmológica	Presencia de retinopatía del prematuro	SI	NO			
	Estadío de retinopatía del prematuro					
	Ojo derecho	I	II	III	IV	V
	Ojo izquierdo	I	II	III	IV	V
	Tratamiento requerido	AVASTIN	Conservador			

Efectividad	Reintervención	SI	NO
	Seguimiento	SI	NO

Fecha Firma

Próxima cita:

Teléfono:

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Estudios de Postgrado

Secuencia de evaluación de Informe Final

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en:
 Hospital Pedro de Bethancourt, La Antigua Guatemala, Sacatepéquez

Nombre del estudiante:

Título de la Investigación:

A: Satisfactorio
 B: Parcialmente satisfactorio
 C: No satisfactorio
 NA: No aplica

Fechas de evaluación durante el año 2020	1 18/08	2 28/08	3 03/09	4 04/09	5 07/09
TÍTULO					
Refleja claramente el contenido de la investigación	A	A	A	A	A
Es preciso y conciso (no más de 15 palabras)	A	A	A	A	A
Hace referencia a la población estudiada	A	A	A	A	A
Indica lugar de realización (si aplica)	A	A	A	A	A
RESUMEN					
Describe brevemente el problema y objetivos	A	A	A	A	A
Describe el método.	A	B	A	A	A
Describe resultados y conclusiones más importantes	A	C	A	A	A
Párrafo con una expresión máxima de 250 palabras	A	A	A	A	A
I. INTRODUCCIÓN					
Introducción al lector de manera general al tema específico	A	A	A	A	A
Resume la definición de lo general a específico	A	A	A	A	A
Expone importancia, magnitud e impacto (Justificación)	A	A	A	A	A
Presenta los objetivos principales	A	A	A	A	A
Contiene la estrategia y diseño de investigación	A	A	A	A	A
Incluye principales resultados y limitantes del estudio	A	B	A	A	A
II. ANTECEDENTES					
Revisión mejorada a la presentada en el protocolo	A	A	A	A	A
III. OBJETIVOS					
Presenta los objetivos planteados en el protocolo	A	A	A	A	A
HIPÓTESIS (si aplica sería capítulo IV)					
Presenta las hipótesis planteadas en el protocolo	A	A	A	A	A
IV. MATERIAL Y MÉTODO					
Describe el diseño del estudio y es congruente con los objetivos o hipótesis	A	A	A	A	A
Describe la población, tamaño y proceso de selección de la muestra	A	B	A	A	A
Indica los criterios de inclusión y exclusión	A	A	A	A	A

Presenta cuadro de operacionalización de variables y estas son congruentes con los objetivos o hipótesis	A	A	B	A	A
Describe con detalle los procedimientos para la recolección de la información y se pueden reproducir	A	B	A	A	A
Describe el plan de análisis (pruebas estadísticas usadas y su interpretación)	A	B	A	A	A
Presenta procedimientos para garantizar aspectos éticos	A	C	A	A	A
VI. RESULTADOS					
Describe las características generales del grupo estudiado	A	A	A	A	A
Describe los resultados con base a los objetivos	A	B	A	A	A
Describe en forma narrativa y hace uso de tablas, cuadros o gráficas como una ayuda	A	B	A	A	A
Cruce de variables adecuado y oportuno	A	B	A	A	A
Análisis estadístico con nivel de significancia o intervalos de confianza cuando aplica	A	C	A	A	A
VI. DISCUSIÓN					
Define el problema a manera de introducción a esta sección	A	A	A	A	A
Discute con base a los objetivos	A	B	A	A	A
Usa referencias bibliográficas para apoyar la discusión	A	A	A	A	A
Resalta hallazgos y explica según antecedentes bibliográficos	B	A	A	A	A
Compara los resultados con otros estudios	B	B	A	A	A
Describe limitantes del estudio y validez del mismo	A	C	A	A	A
Sugiere nuevos estudios	A	C	A	A	A
6.1 CONCLUSIONES					
Son congruentes con los objetivos	A	A	A	A	A
Son congruentes con los resultados	A	B	A	A	A
6.2 RECOMENDACIONES					
Plantea recomendaciones prácticas y racionales	A	A	A	A	A
Son congruentes con los objetivos y los resultados	A	A	A	A	A
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS					
Cumple con los requisitos según normas de Vancouver	A	A	A	A	A
Incluye nuevas referencias a las del protocolo	A	A	A	A	A
VIII. ANEXOS					
Presenta el instrumento utilizado para recolección de datos	A	A	A	A	A
Presenta otros documentos pertinentes y permiso del autor	A	A	A	A	A
(presentación del informe final y cartas de solicitud)	A	A	A	A	A
	Ponderación cuantitativa				
	95	90	99	100	100

FECHA DE APROBACIÓN FINAL	7/10/2020	
FIRMA ESTUDIANTE	FIRMA REVISOR METODOLÓGICO	FIRMA COORDINADOR ESPECÍFICO
FIRMA ASESOR		

María de los Angeles C. Cruz
 Médica y Cirujana
 Colegiada No. 26034

Dr. Rosa y Otray Muñoz
 MEDICINA INTERNA
 C.O. 10574

Benjamín Sánchez
 Médica y Cirujana
 Colegiada No. 12312

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON RETINOPATIA DEL PREMATURO LUEGO DEL USO DE BEVACIZUMAB", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que le confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al señalado, lo que conduzca a la reproducción o comercialización total o parcial