



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



TRABAJO TERMINAL

**“USO DE RANIBIZUMAB 0.25 MG VS 0.3 MG EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON RETINOPATÍA DEL PREMATURO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE
PACHUCA DE ENERO 2021 A DICIEMBRE 2023”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO
MARIEL SÁNCHEZ GUEVARA

DR. RAMÓN MENDOZA PINEDA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

MTRA. EN S.P CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ

CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, MAYO 2025

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESION DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

"USO DE RANIBIZUMAB 0.25 MG VS 0.3 MG EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON RETINOPATIA DEL PREMATURO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE ENERO 2021 A DICIEMBRE 2023"

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

MARIEL SÁNCHEZ GUEVARA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, MAYO DE 2025

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

MTRO. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA

JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

DR. EN C. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

COORDINADOR DE POSGRADO

MTRA. EN S.P CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ

CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

DR. ANTONIO VÁZQUEZ NEGRETE

ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

DR. JOSÉ DOMINGO CASILLAS ENRÍQUEZ

TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. EDUARDO PLOMARES VALDEZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

DR. RAMÓN MENDOZA PINDEDA

DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL



SECRETARÍA DE SALUD
ESTADO DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza
Capacitación e Investigación



Gobierno de
México



IMSS BIENESTAR
SERVICIOS PÚBLICOS DE SALUD



HOSPITAL GENERAL PACHUCA

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN

Pachuca de Soto, Hidalgo, a 24 de marzo de 2025.

Of. N°: HGP-SECI- **1935** -2025

**Asunto: Autorización de impresión
de proyecto**

M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA (ICsA)
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
PRESENTE

En seguimiento al oficio No. HGP/I-509/2025 de fecha 19 de marzo del año en curso (anexo al presente copia simple) donde el comité de Ética en Investigación y el comité de Investigación; autoriza la impresión del trabajo terminal de la **C. Dra. Mariel Sánchez Guevara** del tercer grado de la especialidad de Pediatría, correspondiente al ciclo académico 1° de marzo 2024 a 28 de febrero 2025, cuyo título es **"Uso de ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023"**.

Sin más por el momento, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. ANTONIO VÁZQUEZ NEGRET
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DEL
HOSPITAL GENERAL PACHUCA

DR. EDUARDO PALOMARES VALDEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA

DR. RAMÓN MENDOZA PINEDA
DIRECTOR DE TESIS

DR. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTOR DE TESIS

Elaboró:
L.T.F. Laura Angéles Cortes
Apoyo Administrativo
Subdirección de Enseñanza

Revisó:
Dr. José Domingo Casillas Enriquez
Subdirector de Enseñanza, Capacitación
e Investigación

Autorizó:
Dr. José Domingo Casillas Enriquez
Subdirector de Enseñanza, Capacitación
e Investigación



2025
Año de
**La Mujer
Indígena**

Carretera Pachuca Tulancingo, Núm. 101, Col., Ciudad de los Niños, Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070, Teléfono: 771 71 3 46 49 (Ext. 151), Correo Electrónico: dir.hpachuca.ibh@outlook.com.

ÍNDICE GENERAL

	Página
Resumen	1
I Marco teórico	5
II Antecedentes	10
III Justificación	13
IV Planteamiento del problema	14
IV.1 Pregunta de investigación	14
IV.2 Hipótesis	15
IV.3 Objetivos	16
V Material y métodos	17
V.1 Diseño de investigación	17
V.2 Análisis estadístico de la información	17
V.3 Ubicación espacio-temporal	17
V.3.1 Lugar	17
V.3.2 Tiempo	17
V.3.3 Persona	17
V.4. Selección de la población de estudio	17
V.4.1 Criterios de inclusión	17
V.4.2 Criterios de exclusión	18
V.4.3 Criterios de eliminación	18
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	18
V.5.1 Tamaño de la muestra	18
V.5.2 Muestreo	19
VI Aspectos éticos	19
VII Recursos humanos, físicos y financieros	20
VIII Resultados	21
IX Discusión	25
X Conclusiones	26
XI Recomendaciones	27
XII Referencias	28
XIII Anexos	32

Índice de Figuras	Página
Figura 1. Distribución de la variable sexo de los recién nacidos atendidos en Unidad de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre con diagnóstico de ROP.	21
Figura 2. Distribución de la variable edad gestacional de los recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero de 2021 hasta diciembre de 2023 con diagnóstico de ROP.	22
Figura 3. Distribución de la dosis de ranibizumab aplicadas a los recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.	22

Índice de tablas

Página

Tabla 1. Distribución de las variables, sexo, estadio de ROP, zona afectada y semanas de gestación de los recién nacidos atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP, según dosis de ranibizumab administrada	23
Tabla 2. Efectos adversos según dosis administrada de ranibizumab administrada de los recién nacidos atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.	24
Tabla 3. Recurrencia de ROP según dosis de ranibizumab administrada en los recién nacidos atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023.	24

Abreviaturas

ROP (Retinopatía del Prematuro)

VEGF (Factor de Crecimiento vascular endotelial)

VEGF-A (Factor de Crecimiento vascular endotelial tipo A)

IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1)

SpO2 (Saturación parcial de Oxígeno)

ICROP (Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro)

SDG (Semanas de Gestación)

Fab (Fragmento de unión a antígeno)

OMS (Organización Mundial de la Salud)

Resumen

Antecedentes: La retinopatía del prematuro (ROP) es considerada una enfermedad potencialmente grave. La terapia con Ranibizumab puede ser de utilidad en casos de difícil resolución, resulta en regresión completa y rápida de la neovascularización, pero requiere seguimiento estrecho.

Objetivo: Comparar el uso de ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, retrolectivo, longitudinal. Se incluyeron expedientes de recién nacidos diagnosticados con ROP tratados con ranibizumab en dosis de 0.25 mg y 0.3 mg atendidos en el servicio de pediatría del Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023. El procesamiento de datos se realizó con el software estadístico IBM SPSS Statistics 25. El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes. Se realizó chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher, se consideró significativa una $p < 0.05$.

Palabras clave: retinopatía del prematuro, tratamiento, ranibizumab.

Resultados: Se incluyeron 60 expedientes, el 58.3% ($n=35$) de los recién nacidos fueron del sexo masculino. La edad gestacional que se reportó con mayor frecuencia fue de 31-33 semanas con el 40% ($n=24$) de los casos. Al 70% ($n=42$) se le aplicaron dosis de 0.25 mg y al 30% ($n=18$) dosis de 0.3 mg. El estadio ROP II predominó en el grupo con dosis de 0.25 mg mientras que el estadio A predominó en la dosis de 0.3 mg (35.7% vs 61.1%; $p=0.037$). En ambos grupos la zona más afectada fue la zona 1 (64.3% vs 83.3%; $p=0.054$). Los efectos adversos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de 0.3 mg con 16.7% vs 2.4% del grupo de 0.25 mg, ($p=0.077$). La recurrencia se presentó con mayor frecuencia en el grupo con dosis de 0.25 mg con 7.1% vs 5.6% del grupo de 0.3 mg, ($p=0.653$).

Conclusiones: Los efectos adversos y recurrencia de ROP mostrados en los recién nacidos de acuerdo con la dosis de Ranibizumab administradas no presentaron

diferencias estadísticamente significativas entre grupos, presentándose estos de manera independiente a la dosis a la que fueron sometidos.

Abstract

Background: Retinopathy of prematurity (ROP) is considered a potentially serious disease. Ranibizumab therapy may be useful in difficult-to-resolve cases, resulting in complete and rapid regression of neovascularization, but requires close monitoring.

Objective: To compare the use of ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg in the treatment of patients with retinopathy of prematurity treated at the Hospital General de Pachuca From January 2021 to December 2023.

Materials and methods: An observational, analytical, retrospective, longitudinal study was carried out. The records of newborns diagnosed with ROP treated with ranibizumab at doses of 0.25 mg and 0.3 mg treated in the Pediatric Department of the Hospital General de Pachuca from January 2021 to December 2023 were included. Data processing was performed using IBM SPSS Statistics 25. Descriptive analysis consisted of frequencies and percentages. Chi-square and Fishers exact tests were performed; $p < 0.05$ was considered significant.

Keywords: retinopathy of prematurity, treatment, ranibizumab

Results: A total of 60 cases were included, 58.3% ($n=35$) of the newborns were male. The most frequently reported gestational age was 31-33 weeks, accounting for 40% ($n=24$) of the cases. Seventy percent ($n=42$) received a dose of 0.25 mg and 30% ($n=18$) received a dose of 0.3 mg. ROP stage II predominated in the 0.25 mg group, while stage A predominated in the 0.3 mg dose group (35.7% vs 61.1%; $p = 0.037$). In both groups, the most affected area was zone 1 (64.3% vs 83.3%; $p = 0.054$). Adverse events occurred more frequently in the 0.3 mg group (16.7%) vs. 2.4% in the 0.25 mg group ($p=0.077$). Recurrence occurred more frequently in the 0.25 mg group (7.1%) vs 5.6% in the 0.3 mg group ($p=0.653$).

Conclusions: The adverse effects and recurrence of ROP shown in newborns according to the dose of ranibizumab administered did not present statistically

significant differences between groups, these occurring independently of the dose to which they were subjected.

I.- Marco teórico

Definición

La retinopatía del prematuro (ROP) es considerada una enfermedad potencialmente grave, la cual se presenta principalmente en recién nacidos prematuros, y su principal característica es la afectación de los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo y en sus formas más graves puede producir tracción y desprendimiento retiniano. (1)

Fisiopatología

En un feto con un desarrollo normal, los vasos retinianos crecen hacia el exterior desde el disco óptico entre las semanas gestacionales 10 y 15 y llegan a la periferia de la retina alrededor del término (~40 semanas de edad gestacional). Por lo tanto, el nacimiento prematuro a partir de la semana 24 de gestación deja sin vascularizar una gran parte de la retina. (2)

La transición del entorno intrauterino normalmente pobre en oxígeno al nacimiento expone al recién nacido prematuro a niveles relativamente altos de oxígeno, lo que provoca una detención del crecimiento de los vasos. La disponibilidad sistémica impulsada por el oxígeno de los factores de crecimiento angiogénico IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1) y VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) desempeñan papeles cruciales. (3)

En la fase I, inmediatamente después del nacimiento, se produce un retraso en la vascularización fisiológica de la retina, vasoatenuación y obliteración que se cree que están relacionados con factores fisiológicos de estrés neonatal prematuro, hiperoxia extrauterina, niveles bajos del IGF-1 y expresión retardada del receptor 2 del VEGF. (4)

En la fase II, aproximadamente de 4 a 8 semanas después del nacimiento, se produce una proliferación anormal de las células vasculares retinianas y una neovascularización de la retina y el vítreo, estimulada por el aumento de los niveles locales de VEGF procedentes de la retina avascular periférica en respuesta a la hipoxia local debida a las demandas celulares metabólicas activas. (4)

Factores de riesgo

La ROP es considerada una enfermedad multifactorial, los factores de riesgo para su presentación, más conocidos, son el sexo masculino, el bajo peso al nacer, la baja edad gestacional y los niveles de oxígeno elevados y fluctuantes al nacer y durante el periodo neonatal (5). La hipoxia intermitente ($SpO_2 < 80\%$ durante 1 minuto o más) y las fluctuaciones del nivel de oxígeno durante el periodo neonatal también se han identificado. (6)

Otros factores son la sepsis, broncodisplasia pulmonar, transfusiones sanguíneas frecuentes, episodios de apnea, ventilación asistida, así como nutrición parental prolongada, por mencionar algunos. (7)

Respecto a los factores maternos se mencionan a la presencia de anemia ferropénica, hipertiroidismo, así como desordenes hipertensivos y diabetes en la madre durante la gestación, así como edad materna avanzada. (8)

También se ha identificado el uso de algunos medicamentos como betabloqueadores y antihistamínicos al final del embarazo. (9)

Clasificación

La Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP) establece la severidad en 5 etapas y 3 zonas, según la localización de éstas. (10)

- Estadio 1. Línea de demarcación: Una línea fina, blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- Estadio 2. Cresta monticular: La línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
- Estadio 3. Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.
- Estadio 4. Desprendimiento de retina parcial. Se subdivide en A, si no involucra mácula y en B, si involucra (mácula desprendida).
- Estadio 5. Desprendimiento de retina total.

De acuerdo con la localización se divide en: (10)

- Zona I (polo posterior): se extiende hasta el doble de la distancia entre la papila y la mácula, 30° alrededor del nervio óptico.
- Zona II (intermedia): ocupa desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata en el lado nasal y ecuador anatómico temporal.
- Zona III (externa): Semiluna restante que abarca desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata en el lado temporal.

La enfermedad Plus, es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de retinopatía. La enfermedad Pre-Plus, son vasos más tortuosos y dilatados de lo esperado, pero sin llegar a las características de enfermedad Plus.

Tamizaje y Tratamiento

La Secretaría de Salud en México sugiere tamizaje a la siguiente población: a) todos los recién nacidos pretérmino de ≤ 34 SDG y/o $< 1,750$ g de peso al nacimiento, b) a criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino > 34 SDG y con peso al nacimiento igual a 1750 g que hayan recibido oxígeno suplementario, y c) a criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo; y debe prestarse mayor atención a los más pequeños. (11)

El 25 de enero de 2013, se publicó un decreto de la Ley General de Salud en el Diario Oficial de la Federación, con cambios en el artículo 61, señalando la obligatoriedad de la revisión de la retina de todo recién nacido a la cuarta semana de nacimiento para la detección temprana de malformaciones que puedan causar ceguera y su tratamiento en todos sus grados. (12)

El tratamiento con láser evita en más de un 80% la progresión de esta enfermedad y constituye la terapia estándar para esta patología en etapa umbral. Sin embargo, se puede presentar complicaciones como hemorragia vítrea, hifema, catarata, aumento de los vicios de refracción y, en algunos casos, la destrucción de la retina

periférica avascular, por lo cual el niño queda con un campo visual limitado. Sin embargo, tiene la ventaja de no presentar efectos sistémicos. El equipo láser tiene un costo considerable, el tratamiento es tardado y requiere dominio y destreza del oftalmólogo. (13)

Por este motivo se han explorado nuevas alternativas terapéuticas, con menos complicaciones o secuelas. Uno de estos nuevos tratamientos es la utilización de agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Se ha descubierto que el VEGF desempeña un papel fundamental en las enfermedades oculares provocadas por la angiogénesis y su inhibición mediante la inyección intravítrea de fármacos secuestradores del VEGF (principalmente anticuerpos anti-VEGF o trampas anti-VEGF) ha demostrado su eficacia en el tratamiento. (14)

De hecho, en los niños prematuros la organogénesis no se ha completado del todo y el VEGF desempeña un papel importante en el desarrollo normal de varios órganos, riñones, pulmones y el cerebro, en los que la angiogénesis sigue activa en el momento en que debe iniciarse el tratamiento con fármacos anti-VEGF. Muchos niños con ROP presentan morbilidades tempranas adicionales como displasia broncopulmonar, y la presencia de estas comorbilidades puede confundir la capacidad de detectar un efecto de los tratamientos anti-VEGF sobre la función pulmonar o el neurodesarrollo (15).

En informes recientes, el anti-VEGF se utilizó como terapia de primera línea con regresión completa de la neovascularización sin la necesidad de tratamiento adicional. La terapia con Ranibizumab puede ser de utilidad en casos de difícil resolución, resulta en regresión completa y rápida de la neovascularización, pero requiere seguimiento estrecho. (16)

El Ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1, que se une e inhibe al factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A). La unión de ranibizumab con el VEGF-A, interrumpe la interacción con el receptor y a su vez previene el subsecuente crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. (17)

El ranibizumab es un fragmento de unión a antígeno (Fab) derivado del bevacizumab y tiene una mayor afinidad por el VEGF-A. Además, tiene un sitio de unión para el VEGF-A, lo que permite que dos moléculas de ranibizumab se unan a un dímero de VEGF. El pequeño tamaño del ranibizumab permite una mayor difusión en la retina y la coroides. (18)

En relación con la farmacocinética de ranibizumab en lactantes, se observa que la mediana del tiempo medio de eliminación ocular de ranibizumab es de 5-6 días, muy inferior a los datos equivalentes comunicados en adultos [8-6 días], mientras que la mediana de la tasa de eliminación en el suero se estimó en 0-3 días, lo que muestra una tasa tres veces inferior en comparación con los adultos. (19)

Los efectos adversos asociados con el uso de ranibizumab incluyen hemorragia conjuntival, dolor ocular, miodesopsias y un aumento a corto y largo plazo de la presión ocular. Los efectos adversos de las inyecciones intravítreas incluyen endoftalmitis (incidencia 0.019 a 1.6%), desprendimientos de retina (incidencia notificada de 0 a 0.67%) o hemorragia (0.19 a 1,6%), inflamación intraocular (incidencia de 1.4 a 2.9%) y riesgo de tromboembolias. (20)

La dosis máxima de ranibizumab es de 0,5 mg en dosis única monocular, y la inyección intravítrea permite que el fármaco penetre en todas las capas de la retina, minimizando los efectos sistémicos. En cultivos de células endoteliales de córneas de donantes humanos recibieron tratamiento con concentraciones variables de ranibizumab, no se observaron efectos citotóxicos. (21)

Entre las ventajas de utilizar terapia con anti-VEGF incluye menor tiempo en la administración del tratamiento, menor estrés para el infante durante el tratamiento, regresión rápida de la enfermedad plus y la retinopatía. El evitar la destrucción de la retina periférica se asocia con una menor incidencia de miopía, miopía alta y astigmatismo. (17)

II.- Antecedentes

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ROP es una de las principales patologías causantes de ceguera prevenible en niños. Esta puede afectar hasta a 34% de los prematuros con menos de 1500 gramos de peso al nacer, de los cuales 6 a 27% requerirán tratamiento. (22)

En países como Estados Unidos, la incidencia de ROP reporta cifras de 2.40% en recién nacidos de más de 2,500 gramos y del 30.22% en recién nacidos con un peso al nacer entre 750 y 999 gramos. (23)

En los países de ingreso alto, la incidencia de la ceguera asociada con la retinopatía se ha reportado menor del 10% en los prematuros de peso extremadamente bajo. En contraste, en los países de ingresos medios la incidencia es mayor del 40%. (24)

En América Latina además se presentan formas más graves, explicadas probablemente por falta de tamización en el prematuro, la mala identificación de los factores de riesgo para ROP, menos monitorización del oxígeno, nacimientos más tempranamente y por ende de menor peso al nacer, entre otras causas. (25)

En nuestro país, la epidemiología de ROP reporta diversas cifras, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, se reportó una incidencia de ROP del 20.2% (26) mientras que, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de la Ciudad de México se identificó una incidencia del 29.6% (27), el Hospital Siglo XXI reporta una incidencia de ROP de 47.8%, siendo el 21.1% de tipo grave (28)

En el estado de Hidalgo, se realizó un estudio en el Hospital General de Pachuca, en el cual se identificó una prevalencia de ROP del 3.9%, con un predominio importante de la etapa de ROP agresiva (36%). El 80.8% requirió tratamiento con anti-VEGF y solo el 10.6% presentó algún tipo de complicación. (29)

En un estudio se evaluaron 214 lactantes que recibieron a) ranibizumab 0-2mg (n=70), b) ranibizumab 0-1 mg (n=76) y c) terapia laser (n=68), respectivamente. El éxito del tratamiento se produjo en 56/70 (80%) de lactantes que recibieron ranibizumab 0-2 mg en comparación con 57/76 (75%) de los lactantes que recibieron ranibizumab 0-1 mg y 45/68 (66%) de los lactantes después de la terapia

con láser. La odds ratio (OR) de éxito del tratamiento tras ranibizumab 0-2 mg fue de 2-19 (95% CI 0-99-4-82, $p=0.051$), ranibizumab 0-1 mg fue de 1-57 (95% CI 0-76-3-26); para ranibizumab 0-2 mg en comparación con 0-1 mg la OR fue de 1-35 (95% CI 0-61-2-98). Un lactante tuvo un resultado estructural desfavorable después de ranibizumab 0-2 mg, en comparación con cinco después de ranibizumab 0-1 mg y siete después del tratamiento con láser. (30)

El ensayo CARE-ROP comparó dosis de ranibizumab en 19 lactantes con ROP. Diez pacientes fueron asignados a 0,12 mg de ranibizumab y nueve a 0,20 mg de ranibizumab. Tres pacientes fallecieron durante el estudio. Dos pacientes del grupo de 0,12 mg recibieron una reinyección (se permitió una reinyección de la misma dosis de ranibizumab ≥ 28 días después de la inyección anterior). En el grupo de 0,20 mg, un paciente recibió una reinyección y un paciente recibió dos reinyecciones. Quince de 16 lactantes eran capaces de fijar y seguir objetos en movimiento al año después del tratamiento inicial. Un niño pasó a la fase 5 de ROP bilateralmente entre el final del estudio básico y el seguimiento al año. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. (31)

Se evaluaron los ojos de 182 lactantes prematuros que recibieron tratamiento con ranibizumab evaluaron un total de 364 ojos, y 135 lactantes recibieron tratamiento con láser. El periodo de seguimiento fue de entre 6 y 24 meses. El ranibizumab no se asoció a una mayor regresión del ROP que el tratamiento con láser (RR: 1,09; IC 95%: 0,95-1,24; $p=0,22$). Además, ranibizumab no se asoció con la recurrencia de ROP en comparación con el tratamiento con láser (RR: 3,77; IC 95%: 0,55-25,81; $p=0,22$). (32)

Ochenta y dos casos (146 ojos) que recibieron una inyección intravítrea de 0.25 mg de ranibizumab se incluyeron en el grupo de dosis convencional, y 59 casos (108 ojos) que recibieron una inyección intravítrea de 0.3 mg de ranibizumab se incluyeron en el grupo de dosis alta. En el grupo de dosis convencional, la ROP recidivó en 26 ojos y ningún paciente necesitó tratamiento con láser. En el grupo de dosis alta, la ROP remitió en 3 ojos tras la segunda inyección intravítrea y ningún

paciente necesitó tratamiento con láser. Se analizaron las diferencias entre el grupo de dosis convencional y el de dosis alta en cuanto a edad gestacional, peso al nacer, edad de la inyección inicial (semanas), incidencia de enfermedades sistémicas, tasa de recurrencia de la retinopatía del prematuro y edad de finalización de la vascularización retiniana (semanas). Los dos grupos no fueron significativamente diferentes ($p>0,05$) en todos los casos. El tratamiento con 0.3 mg de ranibizumab puede reducir la tasa de recurrencia de ROP sin prolongar la vascularización retiniana ni causar complicaciones sistémicas graves. (33)

En Colombia se incluyeron neonatos con ROP recurrente o que no mejoró con termoterapia transpupilar, ante no mejoría recibieron ranibizumab 0.025 ml dosis única en ambos ojos. Ocho ojos de cuatro pacientes de género masculino fueron incluidos en el estudio. La edad gestacional fue $28+1$ semanas, rango $23+5$ a $33+4$, y la mediana del peso al nacimiento fue 930 gr, rango 760 a 1130. En dos ojos de dos pacientes se requirió terapia adicional a la terapia antiangiogénica, posterior a la intervención (25 %; IC 95 % = 3,2-65). Un paciente requirió vitrectomía vía pars plana en un ojo, a los 4 meses, por presentar hemorragia vítrea a pesar del tratamiento realizado. Otro paciente requirió retinopexia con banda en un ojo debido a que estaba en un estadio 4 A. No se reportaron complicaciones sistémicas ni oculares asociadas al uso del antiangiogénico. (34)

Los resultados han demostrado que el ranibizumab a corto plazo disminuye la recurrencia y complicaciones transquirúrgicas, a largo plazo los beneficios más relevantes se reflejan directamente sobre la agudeza visual, disminuyendo el promedio de dioptrías residuales. (34)

III.- Justificación

En nuestro país pocos son los reportes sobre los pacientes con ROP, así como el tratamiento al que han sido sometidos, como sabemos, la identificación temprana y el tratamiento oportuno de prematuros en riesgo es fundamental para evitar el desarrollo de ceguera en estos pacientes.

Actualmente el tratamiento en pacientes con ROP se centra en la aplicación de terapia con láser, sin embargo, el equipo láser empleado tiene un costo considerable, el tratamiento es tardado y requiere dominio y destreza del oftalmólogo, por lo que se han buscado nuevas alternativas terapéuticas.

Los estudios experimentales demuestran que el VEGF tiene una función clave en la vasculogénesis retiniana, lo que ha llevado a investigar la eficacia de los fármacos anti-VEGF de administración intravítrea, como tratamiento de la ROP. El Ranibizumab ha mostrado tener efectos sobre la enfermedad sin mayores efectos adversos y mejores resultados visuales a largo plazo, además de ser menos traumático que la aplicación de láser.

Es por ello por lo que resulta importante conocer las características de los pacientes que han sido sometidos a la aplicación de dicho tratamiento como una manera de documentar su uso y beneficios en nuestra población y de esta manera permitir la posibilidad de abrir la puerta a futuras investigaciones donde se realice la comparación entre estrategias terapéuticas.

IV.- Planteamiento del problema

La retinopatía del prematuro es una patología cada vez más prevalente por la mayor tasa de nacimientos a edades gestacionales más tempranas; y constituye un problema de salud pública por el impacto de años de vida ciegos de estos pacientes.

En años recientes se ha incrementado el interés en el uso de medicamentos anti angiogénicos mediante inyecciones intravítreas para numerosos trastornos vasculares de la retina, incluyendo la retinopatía del prematuro, sin embargo, existen pocos estudios sobre el uso de ranibizumab como parte del tratamiento para este.

Derivado de esto, es necesario llevar a cabo una investigación que permita identificar el tratamiento empleado en los recién nacidos diagnosticados con ROP atendidos en el Hospital General de Pachuca, que permita caracterizar el uso del ranibizumab en dichos pacientes y describir la evolución de estos a manera de mejorar las condiciones de esta población.

IV.1.- Pregunta de investigación

¿Cuál es la diferencia en el uso de ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023?

IV.3- Hipótesis

Ho. El tratamiento con 0.3 mg de ranibizumab no reduce recurrencia de ROP en comparación con 0.25 mg de ranibizumab.

Ha. El tratamiento con 0.3 mg de ranibizumab reduce la recurrencia de ROP en comparación con 0.25 mg de ranibizumab.

IV.2- Objetivos

Objetivo general:

Comparar el uso de ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023.

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas y demográficas de los recién nacidos con retinopatía del prematuro tratados con ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023.
2. Identificar la recurrencia de ROP de los recién nacidos tratados con ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023.
3. Analizar la presencia de efectos adversos de los recién nacidos con retinopatía de los prematuros tratados con ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

V.1.- Diseño de investigación

Estudio observacional, analítico, retrolectivo, longitudinal.

V.2.- Análisis estadístico de la información

Se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics 25 para el procesamiento de los datos. Para el análisis estadístico descriptivo, se utilizaron medidas de dispersión (desviación estándar), tendencia central (media), frecuencias y porcentajes. El análisis inferencial se realizó con Chi-cuadrada (X^2) o prueba exacta de Fisher según correspondía, para variables cualitativas con la finalidad de determinar diferencias significativas entre los grupos, se considerará significativa una $p < 0.05$.

La presentación de los datos se realizará en tablas y gráficos correspondientes.

V.3.- Ubicación espacio-temporal

V.3.1.- Lugar

Servicio de Pediatría del Hospital General de Pachuca.

V.3.2.- Tiempo

Enero 2021 a diciembre del 2023

V.3.3.- Persona

Expedientes de recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.

V.4.- Selección de la población de estudio

V.4.1.- Criterios de inclusión

1. Expedientes de recién nacidos con antecedente de prematurez con edad gestacional menor a 37 semanas de acuerdo con escala de Capurro o Ballard.
2. Expedientes de recién nacidos diagnosticados con retinopatía del prematuro clasificado por etapas de acuerdo con la ICOR 2021, realizado por un especialista en oftalmología.

3. Expedientes de recién nacidos tratados con ranibizumab en dosis de 0.25 mg y 0.3 mg como parte del tratamiento de ROP.

V.4.2.- Criterios de exclusión

1. Expedientes de recién nacidos con diagnóstico de malformaciones mayores o cromosomopatías incompatibles con la vida.
2. Expedientes de recién nacidos con diagnóstico de enfermedad congénita que pueda afectar la visión.

V.4.3.- Criterios de eliminación

1. Expedientes de recién nacidos que hayan sido referidos a otra unidad médica o con alta voluntaria.

V.5.- Determinación del tamaño de muestra y muestreo

V.5.1.- Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones finitas, durante el periodo de estudio se tuvo registro de 80 expedientes de recién nacidos con edad gestacional menor a 37 semanas de acuerdo con escala de Capurro o Ballard considerando un intervalo de confianza del 95%, con un margen de error del 5%. Se consideró una incidencia de ROP del 20% de acuerdo con lo reportado en la epidemiología nacional. (26)

en donde:

N= 80

Z_α= 1.96

p=20%

q= 80%

d= 5%

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Muestra total n= 60 expedientes

V.5.2.- Muestreo

Muestreo no probabilístico, causal o incidental, ya que se incluyeron a medida que se identificaron los registros de los recién nacidos que cumplieron los criterios de selección.

VI.- Aspectos éticos

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente estudio se considera como: **sin riesgo** ya que la información será obtenida de los expedientes clínicos de los recién nacidos, por lo que no se realizará intervención alguna que pueda poner en riesgo la integridad de estos, tal como lo menciona el artículo 17 de dicho Reglamento descrito a continuación.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El protocolo de investigación se fundamenta con Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Título V, capítulo único, Arts.98-112) y su Reglamento, además de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 del expediente clínico que establece los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico.

Se solicita dispensa de la presentación de la carta de consentimiento informado, dado que el presente estudio estará limitado a la recolección de datos a partir de fuentes documentales (expedientes), siendo considerado que la investigación por sí misma no representa un riesgo al paciente. Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses en el estudio.

VII.- Recursos humanos, físicos y financieros

Investigador principal: Dra. Mariel Sánchez Guevara

Cargo: Médico residente de la especialidad en Pediatría.

Asesor clínico: Dr. Ramón Mendoza Pineda

Cargo: Médico Pediatra Adscrito al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica

Asesor metodológico: Mtra. En S.P Claudia Teresa Solano Pérez

Cargo: Profesora Investigadora con Perfil PRODEP – UAEH

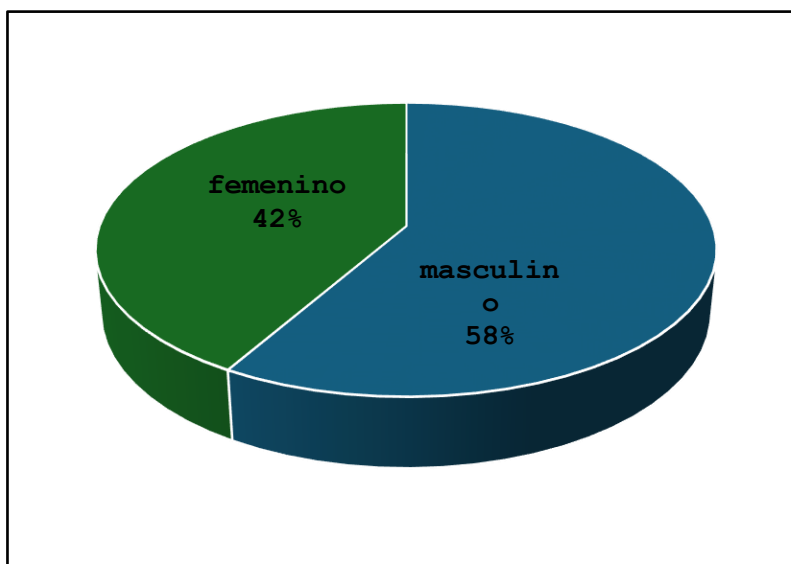
Recursos físicos y financieros

Fueron proporcionados por el hospital, tales como báscula y estadímetro para las mediciones del neonato, hojas blancas, computadora, impresoras, copias y lapiceros.

VIII.- Resultados

En el presente estudio se incluyeron 60 expedientes de recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP. El 58.3% (n=35) de los recién nacidos fueron del sexo masculino y el 41.7% (n=25) del sexo femenino. (Gráfica 1)

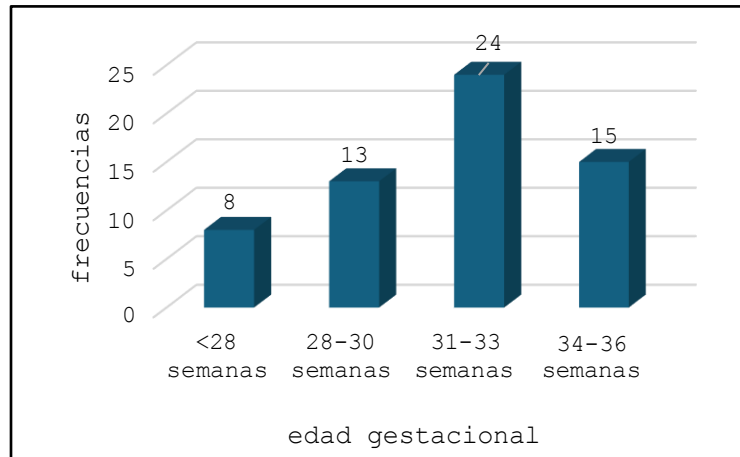
Gráfica 1. Sexo de los recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.



Fuente: Hoja de recolección de datos

La edad gestacional de los recién nacidos que se reportó con mayor frecuencia fue de 31-33 semanas con el 40% (n=24) de los casos; seguido de 34-36 semanas con el 25% (n=15), 28-30 semanas en el 21.7% (n=13) y en menor frecuencia <28 semanas con el 13.3% (n=8).

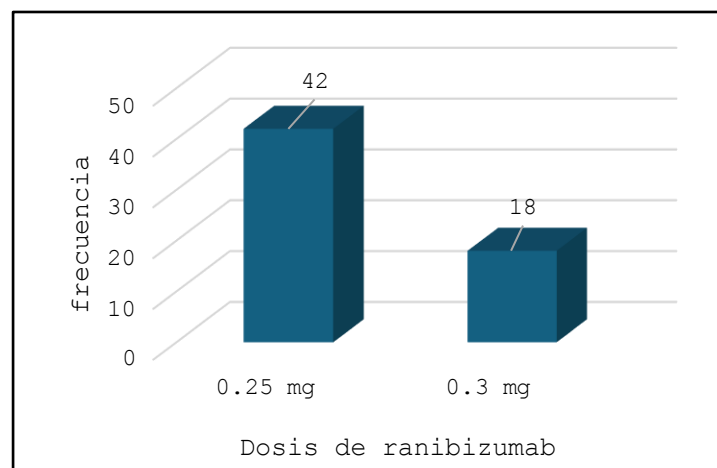
Gráfica 2. Edad gestacional de los recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Como parte del tratamiento de ROP se aplicaron diferentes dosis de ranibizumab a los recién nacidos. Al 70% (n=42) se le aplicaron dosis de 0.25 mg mientras que al 30% (n=18) se aplicaron dosis de 0.3 mg.

Gráfica 3. Dosis de ranibizumab aplicadas a los recién nacidos prematuros atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.



Fuente: Hoja de recolección de datos

El sexo masculino fue el más frecuente en ambos grupos de acuerdo con la dosis de ranibizumab administrados (57.1% vs 61.1%; $p=0.775$); la edad gestacional de 31-33 semanas se encontró como predominante en ambos grupos (40.5% vs 38.9%; $p=0.266$). Por otro lado el estadio ROP II predominó en el grupo con dosis de 0.25 mg mientras que el estadio A predominó en la dosis de 0.3 mg (35.7% vs 61.1%; $p=0.037$) con diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Mientras que en ambos grupos la zona más afectada fue la zona 1 (64.3% vs 83.3%; $p=0.054$).

Tabla 1. Características de los recién nacidos prematuros según dosis de ranibizumab atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.

Variable		Ranibizumab 0.25 mg n=42	Ranibizumab 0.3 mg n=18	Valor p^*
sexo	Femenino	18 (42.9%)	7 (38.9%)	0.775
	Masculino	24 (57.1%)	11 (61.1%)	
Edad gestacional (semanas)	<28	4 (9.5%)	4 (22.2%)	0.266
	28-30	8 (19%)	5 (27.8%)	
	31-33	17 (40.5%)	7 (38.9%)	
	34-36	13 (31%)	2 (11.1%)	
Estadio ROP	I	7 (16.7%)	3 (16.7%)	0.037
	II	15 (35.7%)	2 (11.1%)	
	III	8 (19%)	2 (11.1%)	
	IV	1 (2.4%)	0 (0%)	
	A	11 (26.2%)	11 (61.1%)	
Zona afectada	1	27 (64.3%)	15 (83.3%)	0.054
	2	6 (14.3%)	3 (16.7%)	
	3	9 (21.4%)	0 (0%)	

Fuente: Hoja de recolección de datos

*prueba exacta de Fisher

Los efectos adversos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con dosis de 0.3 mg con 16.7% vs 2.4% del grupo de 0.25 mg, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0.077$).

Tabla 2. Efectos adversos según dosis de ranibizumab administrada de los recién nacidos atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023 con diagnóstico de ROP.

Variable		Ranibizumab 0.25 mg n=42	Ranibizumab 0.3 mg n=18	Valor p
Efectos adversos	si	1 (2.4%)	3 (16.7%)	0.077*
	no	41 (97.6%)	15 (83.3%)	

Fuente: Hoja de recolección de datos

*prueba exacta de Fisher

Finalmente la recurrencia se presentó con mayor frecuencia en el grupo con dosis de 0.25 mg con 7.1% vs 5.6% del grupo de 0.3 mg, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0.653$).

Tabla 3. Recurrencia de ROP según dosis de ranibizumab administrada en los recién nacidos atendidos en unidades de cuidados neonatales del Hospital General de Pachuca entre enero del 2021 hasta diciembre del 2023.

Variable		Ranibizumab 0.25 mg n=42	Ranibizumab 0.3 mg n=18	Valor p
Recurrencia	si	3 (7.1%)	1 (5.6%)	0.653*
	no	39 (92.9%)	17 (94.4%)	

Fuente: Hoja de recolección de datos

*prueba exacta de Fisher

IX.- Discusión

Se identificó que poco más del 50% de los recién nacidos del sexo masculino integrados en el estudio presentaron ROP, de acuerdo con diversos autores el pertenecer al sexo masculino se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología sin embargo no están del todo claro los mecanismos por los cuales ocurre este predominio. (6)

La incidencia de retinopatía del prematuro es mayor mientras menor es el peso al nacer y la edad gestacional del recién nacido; sin embargo, es de mencionar que en el presente estudio la mayoría de los pacientes se ubicaron en las 31-33 semanas, siendo que los recién nacidos con menor edad gestacional fueron pocos en comparación a este grupo. (6)

La recurrencia se presentó en menor medida en aquellos recién nacidos sometidos a dosis de 0.3 mg de ranibizumab esto coincide con lo reportado en un estudio previo en el que el tratamiento con 0.3 mg de ranibizumab puede reducir la tasa de recurrencia de ROP sin prolongar la vascularización retiniana ni causar complicaciones sistémicas graves. (33)

Dentro de los efectos adversos provocados por el ranibizumab se han encontrado bajas incidencias de efectos adversos de acuerdo con lo reportado, en el caso de los recién nacidos estudiados menos de la quinta parte de estos fueron afectados por estos eventos lo que da un panorama de seguridad en el uso de ranibizumab. (20)

Es importante mencionar que la mayoría de los recién nacidos al momento del ingreso al estudio se encontraban clasificados aún en etapas iniciales de ROP, por lo que resulta fundamental realizar el examen oftalmológico de rutina en pacientes con factores de riesgo para desarrollo de ROP, durante su hospitalización y al momento del alta, puesto que la detección de una retinopatía en etapas tempranas permitirá un adecuado seguimiento, y en algunos casos su progresión a etapas más severas.²

X.-Conclusiones

Se concluye que los efectos adversos y recurrencia de ROP mostrados en los recién nacidos de acuerdo con la dosis de Ranibizumab administradas no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, presentándose estos de manera independiente a la dosis a la que fueron sometidos. Sin embargo, es de destacar que la frecuencia de recurrencia fue ligeramente mayor en aquellos que recibieron dosis de 0.25 mg.

Por otro lado, la mayoría de recién nacidos correspondieron al sexo masculino, ubicándose mayormente entre las 31-33 semanas de gestación, por lo que resulta de importancia poner especial atención en esta población. Ya que se ha demostrado que la atención temprana de esta patología disminuye la recurrencia y complicaciones a largo plazo.

XI.- Recomendaciones

1. Se recomienda tener la misma cantidad de pacientes en cada grupo de estudio esto permitiría determinar de manera más puntual la diferencia entre grupos.
2. Incluir otros factores que pudieran estar asociados a la recurrencia de ROP en los pacientes posterior a la aplicación de ranibizumab, para determinar el riesgo de presentarla en caso de estar presentes dichos factores.

XII.- Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. Rev Panam Salud Pública. 2021;45(138):1–9.
2. Dammann O, Rivera J, Chemtob S. The prenatal phase of retinopathy of prematurity. Acta Paediatr. 2021;110(9):2521–8.
3. Simmons A, Bretz C, Wang H, Kunz E, Hajj K, Kennedy C, et al. Gene therapy knockdown of VEGFR2 in retinal endothelial cells to treat retinopathy. Angiogenesis. 2018;21(4):751–64.
4. Sabri K, Ells A, Lee E, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. Pediatrics. 2022;150(3):1–17.
5. Ying G, Bell E, Donohue P, Tomlinson L, Binenbaum G. Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and Rop Study. Ophthalmic Epidemiol. 2019;26(4):270–8.
6. Guevara S, Narvaez O, Gutierrez A, López R, Sánchez M, Guacaneme L, et al. Oxígeno como factor asociado a retinopatía del prematuro en una unidad neonatal de Bogotá, Colombia. Pediatría (Bucur). 2023;56(3):1–5.
7. Cortés F, Cortés E, Duarte D, Quesada J. Retinopatía del prematuro. Rev méd sinerg. 2019;4(3):38–49.
8. Kim S, Port A, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang M. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. Surv Ophthalmol. 2018;63(5):618–37.
9. Ramos R. Factores de riesgo asociados a la retinopatía de la prematuridad. Rev méd panacea. 2019;8(3):108–15.
10. Chiang M, Quinn G, Fielder A, Ostmo S, Paul R, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. Ophthalmology. 2021;128(10):51–68.

11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía del Prematuro en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. México; 2015.
12. Orozco L. Plan nacional de detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro. *Rev Mex Oftalmol*. 2019;93(6S):295–302.
13. Bancalari A, Schade R. Retinopatía del prematuro: Actualización en detección y tratamiento. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(1):122–30.
14. Dogra M, Vinekar A. Role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) in the Treatment of Retinopathy of Prematurity: A Narrative Review in the Context of Middle-Income Countries. *Pediatric Health Med Ther*. 2023;14(1):59–69.
15. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(11):1409–18.
16. Bauman C, Goldberg R, Fein J. Primary Intravitreal Ranibizumab for High-Risk Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(4):432–8.
17. Arcentales P, Arteaga G, Vincas E, Villafuerte R, De la Peña G. Ranibizumab intravítreo para el tratamiento de oclusiones vasculares retinianas: análisis mediante tomografía de coherencia óptica. *Rev habanera cienc médi*. 2022;21(3).
18. Chang E, Josan AS, Purohit R, Patel CK, Xue K. A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2022;129(12):1389–401.
19. Fidler M, Fleck BW, Stahl A, Marlow N, Chastain JE, Li J, et al. Ranibizumab Population Pharmacokinetics and Free VEGF Pharmacodynamics in Preterm Infants With Retinopathy of Prematurity in the RAINBOW Trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(8):1–10.
20. Stewart M. Intraocular drugs: pharmacokinetic strategies and the influence on efficacy and durability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024;20(10):977–87.

21. Merz P, Röckel N, Ballikaya S, Auffarth GU, Schmack I. Effects of ranibizumab (Lucentis®) and bevacizumab (Avastin®) on human corneal endothelial cells. *BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 11;18(1):1–8.
22. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la visión ([World report on vision]). Ginebra; 2020. p. 1–188.
23. Ludwig C, Chen T, Hernandez T, Moshfeghi A, Moshfeghi D. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2017;48(7):553–62.
24. Rivera J, Holm M, Austeng D, Morken T, Zhou T, Beaudry A, et al. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):165.
25. Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *RPSP.* 2016;39(6):322–9.
26. Cauich L, De la Fuente M, Sánchez E, Farías R. Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. *Perinatol Reprod Hum.* 2017;31(1):21–7.
27. Flores V, Ochoa D, Romero J, Martínez N, Medina O. Incidencia y factores de riesgo de retinopatía del prematuro en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. *Rev Mex Oftalmol.* 2019;93(6S):288–94.
28. García H, González H, Soriano C, Soto M, Vázquez Y, Hernández C. Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Gac Méd Mex.* 2018;154(5):561–8.
29. Velázquez. Gabriela. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en neonatos atendidos en el Hospital General de Pachuca [Tesis de Posgrado]. [Pachuca, Hidalgo]: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2023.
30. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy

of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551–9.

31. Stahl A, Bründer M, Lagrèze WA, Molnár FE, Barth T, Eter N, et al. Ranibizumab in retinopathy of prematurity – one-year follow-up of ophthalmic outcomes and two-year follow-up of neurodevelopmental outcomes from the CARE-ROP study. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):1–21.
32. Alva N, Martínez AR, Ortiz-Saavedra B, Montes-Madariaga ES, Cotrina A, Caballero-Alvarado JA, et al. Ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1–8.
33. Chen Y, Wang S, Chen S, Chen X, Han L, Zhong Q, et al. Appropriate dose of intravitreal ranibizumab for ROP: a retrospective study. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):1–7.
34. Zuluaga L, Montoya L, Donado J. Terapia anti-angiogénica con ranibizumab en el tratamiento de retinopatía de la prematuridad. *IATREIA*. 2018;31(1):29–35.

XIII.- Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.



Título del protocolo de investigación

“Uso de ranibizumab 0.25 mg vs 0.3 mg en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero 2021 a diciembre 2023”



Instrucciones: Llenar los campos o marcar con una X según corresponda.

Folio: _____

Sexo: M F

Edad gestacional: _____semanas

Tratamiento:

- a) ranibizumab 0.25 mg
- b) ranibizumab 0.3 mg

Estadio de la retinopatía del prematuro

- a) I
- b) II
- c) III
- d) IV

Zona de la retina afectada

- a) 1
- b) 2
- c) 3

Efectos adversos

- a) Si
- b) No

Recurrencia de ROP

- a) Si
- b) No

Anexo 2. Consentimiento Informado.



Secretaría de Salud de Hidalgo Hospital General de Pachuca



Consentimiento informado

Yo, _____, declaro que he sido informado, de manera clara, completa y comprensible, sobre los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio titulado: Uso de ranibizumab en el tratamiento de pacientes con retinopatía del prematuro atendidos en el Hospital General de Pachuca de enero de 2021 a diciembre de 2023. Este proyecto de investigación científica cuenta con el respaldo y financiamiento del Servicio de Pediatría del Hospital General de Pachuca.

De acuerdo con lo establecido en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se me ha explicado que este estudio tiene como finalidad conocer si hay mayor efectividad de uso de mayor dosis de anticuerpo monoclonal en el tratamiento de retinopatía del prematuro y notificar efectos adversos de su uso. Los datos obtenidos permitirán evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de esta población y, eventualmente, contribuir a la creación de estrategias de prevención y mejora de la salud y calidad de vida de pacientes prematuros. Asimismo, se me ha informado que las molestias para los participantes serán mínimas, dado que el estudio consistirá únicamente en revisión de expedientes. Se tomarán todas las medidas necesarias para asegurar el bienestar de los pacientes durante su participación en el estudio. En caso de ser necesario, los resultados obtenidos serán compartidos con los padres o tutores del paciente.

En cumplimiento con lo dispuesto por el artículo 21 del reglamento mencionado, se me ha explicado que la información recolectada será estrictamente confidencial, y que los nombres de los participantes serán sustituidos por un código de serie. Por lo tanto, las respuestas no podrán ser identificadas ni vinculadas a una persona específica en la fase de publicación de los resultados del estudio.

Entiendo que no recibiré ningún beneficio económico por mi participación, y que los datos obtenidos no me serán entregados. Sin embargo, reconozco que este estudio podría beneficiar indirectamente a la sociedad, al contribuir al conocimiento científico y al desarrollo de mejores estrategias para el tratamiento y prevención de la obesidad en niños y adolescentes.

Según lo dispuesto por el artículo 22 de dicho reglamento, tengo la libertad de aceptar o rechazar mi participación en este estudio sin que ello conlleve consecuencias negativas para mi salud ni para el trato que reciba en el Hospital General de Pachuca. Además, puedo retirarme en cualquier momento del estudio, sin necesidad de expresar las razones, y sin que ello afecte mi relación con la institución.

Al firmar este documento, doy mi consentimiento voluntario para participar en el estudio y confirmo que he recibido una copia de este consentimiento informado. Para cualquier

duda o inquietud durante el estudio, puedo comunicarme con el área de Investigación del Hospital General de Pachuca.

En caso de alguna duda con respecto a lo previamente comentado comunicarse con investigador principal Dra. Mariel Sánchez Guevara al teléfono 5573733480, en cualquier horario o comunicarse con la Dra. Maricela Soto Ríos Presidente del comité de Ética en investigación Hospital General de Pachuca al teléfono 7717134649.

NOMBRE Y FIRMA DE LA MADRE/PADRE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO
