



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**  
FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS MÉDICAS.  
ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**PREVALENCIA DE PATOLOGÍAS OCULARES QUE CAUSAN  
LEUCOCORIA EN PACIENTES MENORES A 6 AÑOS DEL SERVICIO DE  
OFTALMOLOGÍA EN EL HOSPITAL ROBERTO GILBERT, ENERO 2013-  
ENERO 2018**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO  
PARA EL TÍTULO DE: **MÉDICO**

**AUTOR: IVÁN ANTONIO MATAMOROS SÁNCHEZ**

TUTOR(A): CARLOS FARHAT

LUGAR Y FECHA:

SAMBORONDÓN, MARZO DEL 2019

## ÍNDICE GENERAL

<b><i>CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>4</b>
1.1 Antecedentes .....	4
1.2 Planteamiento del problema .....	5
1.3 Justificación .....	6
1.4 Objetivos .....	7
1.5 Pregunta de investigación .....	8
<b><i>CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO</i></b> .....	<b>9</b>
2.1 Catarata .....	10
2.2 Retinoblastoma.....	20
2.3 Retinopatía del prematuro .....	29
<b><i>CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA</i></b> .....	<b>40</b>
3.1 Diseño de la investigación.....	40
3.2 Universo, población y muestra. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.....	42
3.3 Descripción de los instrumentos, herramientas, y procedimientos de la investigación .....	43
3.4 Aspectos éticos .....	45
<b><i>CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</i></b> .....	<b>47</b>
<b><i>CAPITULO 5: CONCLUSION Y RECOMENDACIONES</i></b> .....	<b>58</b>
<b><i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i></b> .....	<b>60</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes pediátricos con leucocoria .....	47
Tabla 2. Comparación prevalencia de no sobrevivientes de los pacientes pediátricos con leucocoria según factores .....	51
Tabla 3. Comparación de la discapacidad de los pacientes pediátricos con leucocoria según factores .....	52

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución relativa de los pacientes pediátricos por tipo de patología que causas leucocoria .....	48
Gráfico 2. Distribución absoluta y relativa de los pacientes pediátricos por tipo de catarata que causan leucocoria .....	49
Gráfico 3. Distribución relativa de los pacientes pediátricos con leucocoria por condición al egreso .....	49
Gráfico 4. Distribución absoluta y relativa de los pacientes pediátricos con leucocoria por nivel de discapacidad al egreso .....	50

## **CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Antecedentes**

Leucocoria es un signo clínico que se caracteriza por una pupila blanca en la examinación por oftalmoscopia directa y que puede enmascarar patologías que repercutan en la visión y atenten contra la vida de un paciente pediátrico(1). Esta se debe a una opacificación de los medios transparentes del globo ocular, la cual se manifiesta como una pupila blanca. Algunas patologías de importancia que se asocian a esta son la catarata, la retinopatía del prematuro, y el retinoblastoma(2).

La catarata pediátrica es una de las principales causas de ceguera infantil. Aquellas que no se tratan a tiempo, pueden ocasionar grandes complicaciones en la vida del paciente y sus familiares(3). De acuerdo con Kokhar, hoy en día 70 millones de personas ciegas lo son debido a una causa pediátrica, y, de estas, 10 millones se deben a catarata infantil; por lo que es de mucha importancia hacer algo al respecto de este 15% de pacientes que pueden quedar ciegos o padecer demás problemas por catarata(3).

En los estudios de Rao y Honavar, se identificó que el 20% de los pacientes que presentaron leucocoria fue a causa de un tumor maligno como el retinoblastoma, el cual puede llevar a la muerte del paciente(4). Actualmente, en el 2018, el retinoblastoma afecta a 1 de cada 16000 recién nacidos y se le otorga una incidencia anual de 3.5 millones de pacientes casos en menores de 15 años, y su tasa de supervivencia disminuye en países subdesarrollados(5).

La incidencia de retinopatía del prematuro va aumentando en países subdesarrollados, recordándonos los años 40 donde habitantes de actuales

potencias como Estados Unidos y el Reino Unido padecieron dicha enfermedad en gran escala(6). Hellstrom destacó que el 35% de prematuros alrededor de las 30 semanas sufren esta patología en su forma severa. Así mismo, es una entidad donde se debe evaluar entre la vida del paciente y las posibles repercusiones a nivel visual(6).

En lo que respecta a la ciudad de Guayaquil, no existen suficientes investigaciones sobre la prevalencia de esta entidad y las patologías que la causan. De hecho, aún hay varios pacientes que no son diagnosticados a tiempo con dicha patología y sufren las complicaciones que se estudian recién cuando ingresan a hospitales de la ciudad.

## **1.2 Planteamiento del problema**

La leucocoria es la ausencia de reflejo rojo debido a una opacidad en los medios transparentes del globo ocular, la cual se manifiesta como una pupila de color blanco en la oftalmoscopia.

El oftalmoscopio directo nos ayuda a realizar el test de Bruckner, el cual nos permite establecer si hay algún defecto en la transparencia de los medios oculares por los cuales atraviesa la luz y se ve reflejada(7). Existe una gran cantidad de patologías que pueden presentar este defecto, que abarcan un origen congénito, infeccioso, neoplásico, por lo que es importante determinar el agente responsable para proveer una conducta de manejo adecuada(3,8) .

Actualmente, como examen físico del paciente no se realiza examen de fondo de ojo debido a la falta de capacitación en cuanto al manejo del oftalmoscopio directo, existiendo casos de diagnóstico tardío en los que la vida del paciente se ve comprometida hasta el punto de llegar a desarrollar una discapacidad visual que comprometa la calidad de vida del paciente, o incluso la muerte.(7,8)

En dos estudios del año 2015, realizados por Islam y Duke, se evidencia el

grado de afectación de los pacientes con patologías que causan leucocoria, donde se evidencia el 76.3% de pacientes con un grado de discapacidad visual, y el compromiso que se puede generar en un paciente con catarata que padezca defectos congénitos asociados. (9,10)

En estudios como el de Promelle en Mayo del 2017, se determinó que 15% de los pacientes que lograsen ser diagnosticados con leucocoria y que padecen retinopatía del prematuro fallecen (46).

Además, entre los pacientes que padecen catarata congénita asociada a rubeola, se encontró que el 40% sufre anormalidades cardíacas como patent ductus arteriosos (24.2%), defectos del septo ventricular y atrial (12.1%), y el 6.1% de los pacientes sufren epilepsia. (10)

### **1.3 Justificación**

Debido a que esta entidad puede producir grandes complicaciones para la calidad de vida del paciente, ya sea por afectación de la visión o amenaza contra su vida, es indispensable determinar una forma de diagnosticarla a tiempo.

De acuerdo con las Prioridades de investigación en salud del Ministerio de Salud Pública, el tema de investigación abarca las siguientes áreas:

- Área 4: Neoplasias (Sistema Nervioso)
- Área 7: Neonatal (Sepsis)
- Área 13: Congénitas, Genéticas, Cromosómicas (Síndromes Cromosómicos)

Dichas áreas son de gran importancia en lo que respecta a calidad de vida.

Al revisar grandes estudios como los de Khokar, Rao & Honovar, y Hellstrom, se evidencia la leucocoria está asociada a varias patologías (3,4,6).

De acuerdo con Islam en el año 2013, indicó que una de ellas es el retinoblastoma, el cual consiste en una neoplasia que puede llegar a afectar al sistema nervioso, y ocasionar un grado de afectación en el 76.3% de pacientes que lo padezcan (9), haciendo alusión al área 4 del Ministerio de Salud Pública.

En el año 2015, Duke investigó patologías en niños recién nacidos, donde encontró que pacientes que padecían catarata congénita podían estar expuestos a infecciones durante el embarazo y desarrollar sepsis neonatal, eventualmente llevándolos a la muerte por esta (10), lo que se corresponden al área 7 y 13 del MSP como prioridades de investigación.

Además, en el mismo año, en un estudio realizado por Beligere, se encontró que patologías con leucocoria pueden afectar en gran escala el neurodesarrollo de los infantes (11).

Sería de gran valor identificar las distintas patologías que causan leucocoria, así como su frecuencia, para encontrar una mejor manera de distribuir los recursos médicos y económicos realizando énfasis en dichas causas y a su vez, disminuir las consecuencias de las mismas.(2).

No existen investigaciones actuales en el país, ni en la ciudad de Guayaquil y mucho menos con 5 años con respecto a la prevalencia de leucocoria; por lo cual, considero que puede ser de ayuda estadística para futuras investigaciones relacionadas al tema.

#### **1.4 Objetivos**

Objetivo general:

- Determinar la prevalencia de las patologías oftalmológicas que causan leucocoria en los pacientes menores a 6 años ingresados en el Hospital Roberto Gilbert en el Período Enero 2013 - Enero 2018

Objetivos específicos:

- Identificar las patologías que fueron la causa de leucocoria en los pacientes estudiados
- Identificar clínica y epidemiológicamente a los pacientes que presentan leucocoria
- Clasificar las patologías que causan leucocoria de acuerdo a edad

### **1.5 Pregunta de investigación**

Cuáles son las patologías de mayor prevalencia que causan leucocoria?

Cuáles son las patologías que causan leucocoria que presentan mayor complicaciones?

O

Hipótesis:

- La principal causa de leucocoria es catarata congénita en niños menores de 1 año
- La patología que mayor grado de discapacidad produce es: retinoblastoma



## **CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

La leucocoria es un hallazgo clínico que consiste en la ausencia del reflejo rojo en el examen oftalmológico. El reflejo rojo o reflejo de Bruckner, se obtiene al emitir la luz del oftalmoscopio y dirigirla hacia el ojo examinado del paciente a una distancia de 30 cm; de esta forma, debería presenciarse una imagen de color rojo anaranjada que ilumine la zona de la pupila(8). Sin embargo, distintas patologías pueden abolir el reflejo rojo y presentarse como un reflejo pupilar blanco (7).

Entre las causas pediátricas que producen leucocoria, encontramos algunas y se clasifican de la siguiente forma:

Anormalidades del lente: catarata, lenticono posterior

Hemorragia Vítrea: trauma ocular

Desprendimiento de retina: trauma ocular, enfermedad de Norrie(12), incontinencia pigmenti, cutis marmorata telangiectasia congénita, síndrome de Turner, síndrome de Walker-Warburg (13), síndrome de Stickler, vitreoretinopatía familiar exudativa, retinopatía del prematuro

Otras anomalías de retina: enfermedad de Coats (14), vasculatura fetal persistente(12), retinosquiasis congénita

Anormalidades del disco óptico: coloboma de coroides y disco óptico, anomalía de Morning Glory, fibras nerviosas mielínicas.

Inflamación intraocular: artritis juvenil idiopática, sarcoidosis, citomegalovirus, toxoplasmosis, toxocariasis, endoftalmitis,

Tumores: retinoblastoma, leucemia, melanoma corioideo, tumor

metastásico, osteoma coroidal, meduloepitelioma, hemangioma coroideo, glioma de la cabeza del nervio óptico.

Entre las causas más comunes de leucocoria en niños, se destacan(2):

- Retinoblastoma: abarcando un 18 a 62% de los casos (15)
- Catarata: 60%, convirtiéndola en la más común(3)
- Vasculatura fetal persistente: 31% en aquellos que se sospechaba de retinoblastoma(15)
- Enfermedad de coats: 29% en aquellos referidos por retinoblastoma(14)

Entre las causas menos frecuentes, se encuentran(13): hamartoma astrocítico, coloboma, uveítis, toxocariasis, retinopatía del prematuro, hemorragia vítrea, y displasia retiniana.

## **2.1 Catarata**

La catarata es una patología que consiste en la opacificación del cristalino. Esta, a su vez puede ocasionar ceguera parcial o completa si es que no se la diagnostica y trata tempranamente. Un aspecto muy importante con respecto a la catarata es que es una causa de ceguera potencialmente evitable si se la abarca de manera temprana.

Se dice que existen 3 etiologías de catarata en recién nacidos y cada una abarca un 33%; se mencionan las causas hereditarias, asociadas a una enfermedad y las idiopáticas(7).

Además, existen cataratas ocasionadas por trauma ocular, uso de esteroides, y exposición a radiación.

Se dice que la prevalencia de catarata a nivel mundial es de 1 a 15 por cada

10,000 niños, y en lo que respecta a catarata congénita 1 a 3 por cada 10,000(3).

### **2.1.1 Anatomía**

El cristalino consiste de 5 estructuras que son: núcleo embrionario, núcleo fetal, corteza, epitelio y cápsula. El rol del cristalino es el de enfocar los rayos de la luz que han atravesado córnea y humor acuoso, y enfocarlos hacia la parte posterior donde atraviesan el vítreo y finalmente se afinan en la retina. El cristalino trabaja de la mano del cuerpo ciliar, el cual posee las zónulas de Zinn que, mediante la relajación o contracción del cuerpo ciliar, cambian la forma del cristalino para que los rayos de la luz se puedan enfocar objetos cercanos o lejanos en la retina.

Las cataratas suelen clasificarse (3) según la parte del cristalino en que se encuentran ubicadas, apariencia, o de acuerdo a la patología causante de la misma:

### **2.1.2 Clasificación**

#### **2.1.2.1 Catarata polar anterior congénita**

La mayoría de las veces son bilaterales, simétricas, y corresponden a pequeñas opacidades que comprometen a la parte anterior de la cápsula del lente; no suelen ser progresivas y son de carácter familiar. Las cataratas polares anteriores congénitas suelen tener un pronóstico visual bueno, pero cuando se presentan de forma unilateral se asocian muchas veces a anisometropía, la cual puede causar ambliopía (16)

#### **2.1.2.2 Persistencia vascular fetal**

La persistencia vascular fetal consiste en un arresto del desarrollo

embrionario. Se evidencia una microftalmía y vascularización desde la papila óptica hacia el cristalino lo cual forma una placa posterior que obstruye el eje visual. La persistencia vascular periférica resulta en formación de catarata, glaucoma, entre otros (12).

#### 2.1.2.3 Lenticono posterior

El lenticono y el lentiglobo posterior son defectos congénitos que producen un defecto cónico o esférico en la cápsula, lo cual progresa a la formación de una catarata. Se cree que, a menor velocidad de progresión, menor afectación visual.

#### 2.1.2.4 Catarata subcapsular posterior

La catarata subcapsular posterior involucra el área anterior a la cápsula posterior del cristalino. Son de carácter adquirido, mayoritariamente secundarias a uso de esteroides y exposición a radiación ionizante.

#### 2.1.2.5 Catarata total

Las cataratas totales comprometen al 100% del cristalino y sus estructuras mencionadas; debido a esto, ocluyen la transmisión de luz hacia la retina y no permiten que las imágenes se enfoquen en la misma (17).

#### 2.1.2.6 Catarata zonular

La catarata zonular involucra una zona en particular del lente, ya sea nuclear, lamelar, sutural, o cortical; esto refleja en qué momento del desarrollo embriológico del lente existió una falla. Las cataratas nucleares ocurren en etapas tempranas de la gestación, mientras que las cataratas lamelares ocurren en la infancia.

Las cataratas nucleares involucran al núcleo embrionario o fetal y producen ambliopía muy frecuentemente. Usualmente son bilaterales y representan un defecto intrauterino cuando se asocian a microftalmía. Es importante tener en cuenta que en familiares con defectos genéticos con patrón hereditario autosómico dominante, las cataratas suelen presentarse de manera bilateral.

Las cataratas lamelares involucran la parte periférica de las suturas del cristalino, mientras que las cataratas suturales comprometen a la sutura en sí.

### **2.1.3 Etiología**

#### **2.1.3.1 Hereditarias**

Las cataratas hereditarias, la mayoría de las veces, poseen un patrón hereditario de carácter autosómico dominante con penetrancia completa, pero expresividad variable. Pueden presentarse de manera congénita o desarrollarse con el tiempo y su localización puede ser sutural, o capsular anterior/posterior. Es importante la examinación con lámpara de hendidura de los padres debido a que suelen presentar alteraciones lenticulares (16).

#### **2.1.3.2 Asociadas a enfermedad sistémica**

Todos los pacientes pediátricos necesitan una examinación oftalmológica mediada por un especialista, ya que de esta forma se podrían encontrar patologías como (2,3,13):

Síndrome de Hallerman Streiff, Síndrome de Smith Lemli Opitz, Síndrome de Apert, Síndrome de Crouzon, Síndrome de Pierre-Robin, Síndrome de Meckel-Gruber, Xantomatosis Cerebrotendinosa, Enfermedad de Fabry, Galactosemia, Hipoparatiroidismo, Hipoglicemia infantil, Diabetes materna,

Mannosidosis, Enfermedad de Refsum, Síndrome de Zellweger, Síndrome de Stickler, Síndrome de Conradi, Síndrome de Marinesco-Sjogren, Síndrome de Walker Warburg, Enfermedad de Norrie, Síndrome de Marshall, Síndrome de Nail Patella, Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes simplex, Varicela, Sífilis, Displasia ectodérmica, incontinencia pigmenti, Síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Werner, Ictiosis congénita, Síndrome de Cockayne, Progeria, Síndrome de Lowe, Síndrome de Alport, Distrofia miotónica, Síndrome de Rubinstein-Taybi, Síndrome de Bardet-Biedl, Displasia oculodentodigital, Síndrome de Down, Síndrome de Edward, Síndrome de Patau, Síndrome Wolf-Hirschhorn, Síndrome de Turner, Síndrome de maullido de gato, Retinopatía del prematuro, Persistencia hiperplásica de vítreo primario, Aniridia, Uveítis, Neurofibromatosis tipo 2 (13,17).

#### 2.1.3.3 Asociadas a trauma ocular

Los traumas oculares pueden traer como complicación la opacificación del cristalino como una complicación inmediata, temprana o tardía (18).

Los traumas oculares abiertos se asocian más a catarata, debido a que si afectan la cápsula pueden alterar la hidratación de la corteza del cristalino y producir catarata. Estos suelen tener una presentación en forma de estrella o rosa, la cual incluso puede ser progresiva.

#### 2.1.3.4 Asociadas a uso de esteroides

Se ha demostrado que el uso de esteroides produce catarata, específicamente catarata subcapsular posterior. Aunque no se ha establecido bien el riesgo de padecer catarata mediante el uso de esteroides inhalados, estos se evitan en los niños.

#### 2.1.3.5 Asociadas a radiación ionizante

El cristalino pediátrico es muy susceptible ante la radiación, lo cual causa que este se opaque más fácilmente.

#### 2.1.3.6 Otras

Entre otras causas de catarata tenemos los pacientes prematuros con peso al nacer menor a 2000 gramos.

#### 2.1.4 Características clínicas

La presentación de la catarata es variable, sin embargo, destacan las siguientes circunstancias:

- Queja de los familiares: al notar que existe una opacidad en la parte anterior del cristalino, debido a una catarata polar anterior
- Déficit visual
- Asimetría del reflejo rojo en el test de Bruckner. Al comparar el reflejo rojo actual con fotografías pasadas se puede determinar el tiempo de origen de la catarata (19).
- Leucocoria: reflejo pupilar blanco. Importante realizar diagnóstico diferencial con retinoblastoma, enfermedad de coats, toxocariasis, coloboma retiniano, persistencia vascular periférica, etc (13,15,20) .
- Nistagmo: puede deberse a que no existió una visión normal en los primeros meses de desarrollo, lo cual se asocia a mal pronóstico visual. En pacientes con catarata congénita, el nistagmo se desarrolla a los 2 meses de edad. Aquellos que desarrollan catarata después de los 6 meses de edad, normalmente no padecen nistagmo.
- Estrabismo: se desarrolla cuando existe pérdida visual irreversible

- Fotofobia, desarrollo tardío, historia familiar de cataratas, asociado a enfermedades genéticas.

Las cataratas pueden ser progresivas o no por lo cual, en caso de no poder realizar la cirugía inmediatamente, debe seguirse al paciente en la edad en que existe el riesgo de desarrollar ambliopía.

Si la catarata no permite el desarrollo visual normal del paciente, inevitablemente este se quedará ciego. El desarrollo visual normal se lleva a cabo desde el nacimiento hasta los 8 años de edad. El tipo, densidad y etapa en que se presenta la catarata, jugarán un rol importante en el riesgo de ambliopía. Debido a esto, las cataratas que se presentan en los primeros 6 meses de vida son una emergencia oftalmológica, ya que se debe operar para que se permita el desarrollo normal de la vía visual; de lo contrario, el niño no logrará ver.

### **2.1.5 Evaluación**

Al momento del estudio del paciente, es importante medir su agudeza visual, caracterizar el tipo de catarata, y determinar si hay alguna patología asociada o enfermedad sistémica que requiera una terapéutica específica para el niño. Es raro que una enfermedad sistémica se presente solo con una catarata, por lo que una historia clínica detallada, un amplio examen físico y una buena evaluación oftalmológica son necesarias para determinar el causante (21).

En la historia clínica es importante estudiar la historia familiar de cataratas, si han existido traumas oculares, desórdenes metabólicos como diabetes o galactosemia, uso de esteroides, exposición a radiación ionizante, infecciones intrauterinas principalmente asociadas a TORCH (10), alteraciones cromosómicas, etc.

De igual manera, el examen físico debe ser extenso y evaluar patologías como síndrome de down, síndrome de Turner, trisomías 13 y 18, síndromes cranofaciales como Pierre Robin, enfermedades metabólicas como las



previamente mencionadas, y TORCH (10).

En el examen oftalmológico es necesario incluir la evaluación del reflejo rojo, leucocoria, fotofobia, movimientos extraoculares, estrabismo, nistagmo y agudeza visual. En pacientes con antecedentes de trauma ocular, es importante buscar lesiones asociadas(18)

La evaluación del reflejo rojo es el método más sensible de detección de cataratas(1). La simple evaluación del reflejo rojo en ambos ojos simultáneamente con un oftalmoscopio directo en una habitación oscura revelará la opacidad significativa de la lente. Esto se puede realizar con una pupila dilatada y sin dilatar. La revisión de fotografías familiares que analizan la evolución de las anomalías en el reflejo rojo a lo largo del tiempo proporciona información valiosa sobre el inicio de la catarata que tiene implicaciones en el pronóstico (18).

Un examen ocular completo por parte del oftalmólogo puede requerir el uso de sedación o anestesia general y, a menudo, se realiza en el momento de la intervención quirúrgica. Las pruebas complementarias, como la ecografía ocular, pueden ser necesarias en las cataratas totales en las que no se puede visualizar el segmento posterior del ojo.

La evaluación de laboratorio puede no ser necesaria si la historia y el examen revelan una etiología definitiva para la catarata (p. Ej., Antecedentes familiares de cataratas hereditarias, enfermedad ocular asociada o traumatismo, o síndrome obvio / defecto cromosómico). Para otros pacientes con cataratas unilaterales o bilaterales, la evaluación de laboratorio puede incluir (16):

- Orina para reducir las sustancias después de la ingestión de leche que contiene galactosa y, posiblemente, aminoácidos de la orina y galactosidasa de los glóbulos rojos.
- Títulos de toxoplasmosis, rubéola, CMV, HSV y varicela y serología para

la sífilis.

- Calcio, fosfato y azúcar en sangre (para excluir trastornos metabólicos, como diabetes, hipoparatiroidismo)
- cariotipo y / u otras pruebas genéticas Indicaciones de derivación
- Antecedentes familiares de catarata hereditaria
- Uso sistémico de glucocorticoides a largo plazo
- Historial de exposición a radiación ionizante
- Trastorno sistémico asociado con cataratas

### **2.1.6 Manejo**

El manejo de las cataratas en los niños depende de la edad del niño y la posibilidad de interferencia con el desarrollo visual. Si la catarata es visualmente significativa(22), la gestión implica la eliminación de la lente y la rehabilitación óptica / visual, que es fundamental para prevenir la ambliopía. Los niños con buena visión (20/50 o mejor), pequeñas opacidades (<3 mm) u opacidades extraaxiales pueden manejarse de manera conservadora. El error de refracción asociado se trata con corrección de gafas o lentes de contacto. La terapia de oclusión a menudo se requiere para los niños con cataratas unilaterales incompletas y / o ambliopía después de la extracción de cataratas.

- Indicaciones: la extracción de cataratas está indicada para niños con cataratas completas bilaterales.

Para los niños con cataratas incompletas (unilaterales o bilaterales), las indicaciones para la cirugía incluyen:

- Disminución de la respuesta visual
- Agudeza visual reducida (20/50 o peor)
- Opacidad > 3 mm de diámetro
- Inicio de estrabismo y / o nistagmo, que indican una interrupción significativa en la fusión

- Calendario: los bebés con cataratas deben someterse a cirugía lo antes

posible, generalmente en las primeras cuatro a seis semanas a meses de vida. El eje visual debe despejarse a las 16 semanas de edad para lograr una agudeza visual de 20/40 o mejor. Para prevenir la ambliopía anisométrica en bebés con cataratas bilaterales, las cataratas deben eliminarse dentro de una a dos semanas el uno del otro (si no se eliminan simultáneamente)(23).

- Visitas frecuentes a la oficina.
- Terapia de oclusión a largo plazo para la ambliopía; el fracaso de una familia para cumplir con la terapia de oclusión en curso dará como resultado un resultado visual subóptimo. Rehabilitación óptica y visual: el cristalino sirve para enfocar la luz en la retina; también tiene la capacidad de acomodar (es decir, cambiar el punto focal de distante a cercano).

### **2.1.7 Pronóstico**

El pronóstico visual para las cataratas pediátricas ha mejorado significativamente a lo largo de los años. Se pueden lograr agudezas visuales de 20/20 a 20/40 si las cataratas se diagnostican y se tratan temprano (18). El resultado visual depende de la edad de inicio, si la catarata es unilateral o bilateral, la morfología de las cataratas, las anomalías oculares previas y coexistentes (18), el curso postoperatorio y las complicaciones (24), y la adherencia al tratamiento con ambliopía. Las cataratas unilaterales tienen un resultado visual peor que las cataratas bilaterales. En el IATS (un ensayo aleatorizado que compara LIO y corrección de lentes de contacto para la afaquia unilateral en bebés de uno a seis meses de edad), la mediana de agudeza visual a los 4.5 años fue de 20/159 para los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Factores adicionales asociados con un peor resultado visual incluyen:

- Nistagmo en la presentación
- Estrabismo en la presentación o en el período de seguimiento

## **2.2 Retinoblastoma**

El retinoblastoma es el tumor intraocular más común de la infancia y representa del 10 al 15% de los cánceres que ocurren durante el primer año de vida. Casi todos los casos se diagnostican antes de los cinco años de edad; la mayoría presente antes de los tres años de edad(4).

La leucocoria es el hallazgo de presentación más común. Otros síntomas comunes de presentación incluyen estrabismo, nistagmo, y ojo rojo.

El retinoblastoma ocurre en formas hereditarias el 40% de los casos y en forma no hereditaria en el 60% de los casos. El retinoblastoma hereditario se asocia con mutaciones de la línea germinal en el gen del retinoblastoma (RB1). La forma no heredable resulta de mutaciones somáticas RB1 en el tumor solamente. El retinoblastoma hereditario tiende a presentarse a una edad temprana; la mayoría de los casos son bilaterales y/o multifocales, y aproximadamente el 10% tiene antecedentes familiares positivos. En contraste, los niños que se presentan con retinoblastoma no hereditario típicamente tienen una enfermedad unilateral y unifocal, tienen antecedentes familiares negativos y, por lo general, se presenta en una edad posterior(5).

El diagnóstico de retinoblastoma generalmente se puede realizar con base en el examen oftalmoscópico indirecto dilatado y en los estudios de imagen, que incluyen ecografía ocular, tomografía de coherencia óptica e imagen de resonancia magnética (5,25) . No se recomienda el uso de la tomografía computarizada para el diagnóstico dado el riesgo de exposición a la radiación en niños con una posible mutación RB1. El hallazgo característico en el examen oftalmoscópico indirecto(7) dilatado es una masa retiniana blanquecina con una consistencia suave y friable(17). La patología no es necesaria para confirmar el diagnóstico y la biopsia está contraindicada debido al riesgo de siembra de tumores .

El retinoblastoma no tratado es una enfermedad mortal; sin embargo, con los avances en el tratamiento, la supervivencia en la era contemporánea es mayor a 95%. La derivación inmediata a un oncólogo ocular y el manejo adecuado por parte de un equipo multidisciplinario son necesarios para optimizar el resultado visual y la supervivencia.

### **2.2.1 Tipos de Retinoblastoma**

El retinoblastoma se presenta en formas hereditarias y no hereditarias

El retinoblastoma hereditario se asocia con mutaciones de la línea germinal, mutaciones que se producen en las células reproductivas como la esperma y óvulos, en el gen del retinoblastoma (RB1). Se incluyen pacientes con enfermedad bilateral, enfermedad multifocal, aquellos con antecedentes familiares positivos y aquellos con mutaciones conocidas de la línea germinal. Es de destacar que aproximadamente el 15 % de los casos de retinoblastoma unilateral también se deben a mutaciones de la línea germinal y, por lo tanto, son hereditarios. Además, la mayoría de los casos de retinoblastoma hereditario son el resultado de mutaciones de novo y el historial familiar es positivo solo en aproximadamente el 25%. Por lo tanto, un historial familiar negativo no excluye el retinoblastoma hereditario (26).

El retinoblastoma no hereditario resulta de mutaciones somáticas, mutaciones que ocurren en células no reproductivas en el gen RB1. Los pacientes con retinoblastoma no hereditario tienen una enfermedad unifocal unilateral y tienden a ser diagnosticados a una edad más avanzada en comparación con los casos hereditarios. Aunque el término "esporádico" se usa comúnmente para describir el retinoblastoma no hereditario, esto es un poco inapropiado, ya que muchos casos esporádicos son en realidad debidos a mutaciones de la línea germinal de novo y, por lo tanto, son hereditarios(26).

### **2.2.2 Epidemiología**

El retinoblastoma ocurre en aproximadamente 1 de cada 15,000 nacidos vivos en los Estados Unidos y el norte de Europa. El retinoblastoma representa el 13% del cáncer en el primer año de vida. Entre 2005 y 2009, la incidencia anual de retinoblastoma en los Estados Unidos entre los niños menores de 15 años fue de 4.1 por millón(27).

La edad media al momento del diagnóstico es de 18 a 20 meses; un promedio de 12 meses para los niños con enfermedad bilateral y 24 meses para los niños con enfermedad unilateral. Aproximadamente el 95% de los niños con retinoblastoma se presentan antes de los cinco años. No obstante, se han notificado casos de retinoblastoma recién diagnosticado en niños de hasta 18 años y, rara vez, incluso en adultos. La incidencia es similar en niños y niñas, y no hay predilección racial.

El retinoblastoma se presenta en formas hereditarias y no hereditarias. Las mutaciones de la línea germinal en el gen del retinoblastoma (RB1) están presentes en aproximadamente el 40% de los casos, predominantemente en la enfermedad bilateral. Los niños con retinoblastoma no hereditario incurren en nuevas mutaciones somáticas en una célula retiniana de la que surge el tumor. Menos del 10% de los pacientes con retinoblastoma tienen una historia familiar positiva de la enfermedad, lo que sugiere que la mayoría de los casos surgen de mutaciones somáticas o mutaciones de la línea germinal de novo(26).

Retinoblastoma bilateral (que comprende aproximadamente un tercio de los casos de retinoblastoma) por definición resulta de mutaciones de la línea germinal en el gen RB1. Los tumores bilaterales se presentan con mayor frecuencia entre los niños más pequeños, lo que es compatible con la presencia de una línea germinal en lugar de una mutación somática. Sin embargo, existe un amplio espectro de edad en la presentación de la enfermedad bilateral y unilateral y la edad no debe excluir la evaluación

genética de los pacientes con enfermedad unilateral(26). Las mutaciones de la línea germinal se observan en aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad unilateral (que comprenden aproximadamente dos tercios de los casos de retinoblastoma). La enfermedad unilateral y multifocal sugiere la presencia de una mutación de la línea germinal.

La anomalía genética asociada con el retinoblastoma hereditario también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades malignas secundarias, como sarcoma osteogénico, leiomiomasarcoma y melanoma maligno.

### **2.2.3 Patogenesis**

El retinoblastoma generalmente es causado por la inactivación mutacional de ambos alelos del gen del retinoblastoma (RB1). Este gen se asigna al cromosoma 13q14 y codifica una proteína nuclear (Rb) que actúa como un supresor de tumores(5). La proteína Rb restringe la capacidad de la célula para progresar desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Cuando está activo, Rb se une a E2F, un factor de transcripción, lo que provoca la desregulación del ciclo celular(9).

En la forma hereditaria, una mutación de la línea germinal en el locus RB1 (la más común) o la eliminación del cromosoma 13q (que contiene el locus del gen RB1) está presente en todas las células del cuerpo, y un segundo "golpe", que aparece más adelante en el desarrollo, afecta el alelo RB1 restante dentro de las células de la retina. Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen riesgo de tumores multifocales y bilaterales. El segundo "golpe" puede ser una segunda mutación en el gen RB1 o el silenciamiento mediante cambios epigenéticos(5). El retinoblastoma hereditario muestra una penetrancia incompleta, con aproximadamente el 90 por ciento de los portadores genotípicos que expresan la malignidad. Ciertas familias con retinoblastoma hereditario se han identificado con una penetrancia mucho menor, posiblemente relacionada con modificadores genéticos o solo con

la inactivación parcial del gen RB1 (p. Ej., La inactivación de SYK, un protooncogén necesario para el crecimiento de las células del retinoblastoma) (4).

Sin tratamiento, el retinoblastoma es una enfermedad mortal. Los tumores crecen para llenar el ojo y destruir el globo terráqueo. La diseminación metastásica generalmente se diagnostica dentro de los primeros 12 meses de la presentación clínica del retinoblastoma. En los Estados Unidos, con tratamiento, la tasa de supervivencia para el retinoblastoma es > 95% (4). Sin embargo, el pronóstico para el rescate de los ojos es mucho más bajo y depende de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La regresión espontánea puede ocurrir en un pequeño número de casos, pero es una ocurrencia rara.

Las vías más comunes de diseminación metastásica son la infiltración directa a través del nervio óptico al sistema nervioso central, o la diseminación a través de la coroides hacia la esclerótica y la órbita. Las rutas adicionales de diseminación incluyen la dispersión de las células tumorales a través del espacio subaracnoideo al nervio óptico contralateral o a través del líquido cefalorraquídeo al SNC; diseminación hematogena al pulmón, hueso, hígado o cerebro; y diseminación linfática si el tumor se disemina anteriormente en la conjuntiva, los párpados o el tejido extraocular. Si bien las tasas de curación para las recidivas orbitales siguen siendo altas, la tasa de mortalidad por metástasis extraorbitales es superior al 50%. Incluso con las estrategias de tratamiento modernas, las tasas de supervivencia para la enfermedad del SNC del retinoblastoma metastásico siguen siendo bajas <10% (13).

#### **2.2.4 Características clínicas**

El retinoblastoma generalmente se presenta como leucocoria en un niño menor de tres años. Otros síntomas comunes de presentación incluyen estrabismo, nistagmo y un ojo rojo inflamado. En una revisión retrospectiva



de 1654 pacientes con retinoblastoma, los signos de presentación más comunes fueron leucocoria (54%) y estrabismo (19%); la edad media en el momento del diagnóstico fue de 20 meses (25).

Debido a que la leucocoria es el hallazgo más común de retinoblastoma (28), y también es indicativo de otras enfermedades que pueden amenazar la visión, se justifica la referencia urgente a un oftalmólogo si se observa leucocoria. Un niño con estrabismo también debe ser referido.

En general, la presentación clásica del retinoblastoma temprano es una masa intraretinal translúcida, solitaria o multifocal, bien circunscrita. A medida que avanza la enfermedad, el tumor se vuelve más rosado, con vasos sanguíneos dilatados y puede presentar uno de los tres principales patrones de crecimiento:

- Exofítico: el crecimiento vertical del tumor se encuentra debajo de la retina y hacia el espacio subretiniano, lo que a menudo conduce a desprendimiento de retina exudativo. Las células tumorales pueden liberarse y conducir a semillas subretinianas(9).
- Endofítico: el crecimiento vertical del tumor es hacia dentro de la cavidad vítrea. El tumor es friable y, a menudo, el vítreo se siembra con células tumorales. Las células tumorales pueden entrar en la cámara anterior y en la capa detrás de la córnea, causando un pseudo-hipopión. La necrosis espontánea del tumor puede conducir a una respuesta inflamatoria intraocular grave, que se presenta como pseudoendofalmitis(9).
- Retinoblastoma difuso infiltrante: el tumor permanece relativamente plano y crece intraretinalmente, simulando una retinitis. La isquemia que puede ocurrir conduce a la neovascularización del iris en el 50% de los casos. El retinoblastoma difuso infiltrante es el patrón de crecimiento menos común y tiende a presentarse unilateralmente en niños mayores (9).

Retinoblastoma trilateral: el retinoblastoma trilateral consiste en un retinoblastoma unilateral o bilateral asociado con un tumor intracraneal que es histológicamente similar. Aproximadamente tres cuartos de los casos de

retinoblastoma trilateral surgen en la glándula pineal, pero también pueden aparecer tumores en las regiones supraselar o parasellar(9).

Como se comentó anteriormente, se presume que los pacientes con un historial familiar positivo de retinoblastoma tienen retinoblastoma hereditario debido a una mutación de la línea germinal RB1 y tienen un riesgo del 50% de transmitir la mutación a su descendencia(26). Los pacientes con una mutación en la línea germinal RB1 tienen un 90% de probabilidades de que la mutación se manifieste con retinoblastoma(9). Se sugieren pruebas genéticas en todos los niños con retinoblastoma, ya que puede ayudar a evaluar el riesgo de retinoblastoma en otros miembros de la familia.

Es importante revisar la historia familiar en niños con retinoblastoma; sin embargo, la historia familiar por sí sola no es suficiente para evaluar si un niño con retinoblastoma tiene la forma hereditaria o no hereditaria. La historia familiar es negativa en aproximadamente el 90% de los niños con retinoblastoma por las siguientes razones(9):

- Solo aproximadamente el 40% de los casos se deben a mutaciones de la línea germinal RB1 ; mientras que el 60% de los casos surgen de mutaciones somáticas y no son hereditarios.
- Muchos casos de retinoblastoma hereditario surgen de mutaciones de la línea germinal de novo RB1 y, por lo tanto, los miembros de la familia previamente afectados pueden faltar. La descendencia y los hermanos de estos pacientes están en riesgo de desarrollar retinoblastoma y deben someterse a pruebas genéticas y / o vigilancia.
- Uno de los padres puede ser un portador silencioso o puede tener un mosaicismo somático para la mutación RB1.

### **2.1.6 Screening**

Los bebés y los niños que tienen un mayor riesgo de retinoblastoma sobre

la base de un historial familiar positivo deben someterse a exámenes de detección de rutina para facilitar la detección temprana y el tratamiento de la enfermedad. Los bebés en riesgo deben ser evaluados inicialmente por un oftalmólogo con experiencia en retinoblastoma dentro de las primeras 8 semanas de vida(28). Los exámenes de detección se realizan de la siguiente manera:

- Durante los primeros tres años de vida: los exámenes de detección se realizan inicialmente cada uno o dos meses y luego se espacian cada tres meses si no hay hallazgos preocupantes.
- Edad de tres a siete años: los exámenes de detección se realizan cada cuatro a seis meses (4).
- Si las pruebas genéticas revelan que el niño no tiene una mutación de la línea germinal RB1, se puede interrumpir la detección.
- Si las pruebas genéticas revelan que el niño es portador de una mutación RB1, debe someterse a exámenes de detección frecuentes durante la primera infancia y luego continuar con exámenes regulares cada uno o dos años después de los siete años(9).

### **2.1.7 Evaluación**

La evaluación en niños con sospecha de retinoblastoma debe realizarse por o con un oncólogo ocular.

Extensión de la enfermedad: la evaluación generalmente incluye lo siguiente:

- Examen físico completo
- Examen oftalmológico bajo anestesia(29)
- Ecografía ocular: puede realizarse antes o durante la EUA.
- Tomografía de coherencia óptica: generalmente se realiza durante la EUA
- Imágenes de resonancia magnética del cerebro y las órbitas.

El examen oftalmoscópico bajo anestesia permite la visualización completa de la retina y la identificación de tumores multifocales y/o siembra subretiniana o vítrea. El hallazgo característico es una masa retiniana blanquecina, con consistencia suave. También se puede observar calcificación intrínseca del tumor, microvasculatura tumoral y siembra. Se sugiere retinoblastoma en la ecografía si hay calcificación dentro de la masa y el globo es de tamaño normal.

La OCT se realiza a menudo durante la EUA utilizando un dispositivo de mano. La OCT produce una imagen bidimensional de alta resolución de manera análoga a la imagen de ultrasonido de eco de pulso, pero utiliza luz infrarroja en lugar de sonido para crear la imagen. La OCT puede ser una herramienta útil para la detección y el diagnóstico de retinoblastoma. Las imágenes de alta resolución proporcionadas por OCT pueden detectar tumores pequeños que no son visibles en la funduscopía. La TCO también se usa comúnmente para la vigilancia durante y después del tratamiento porque puede detectar recurrencias enmascaradas por cicatrices de la retina.

En la RM, el retinoblastoma es característicamente brillante en T1 y oscuro en comparación con el vítreo en imágenes ponderadas en T2. La resonancia magnética no demostrará calcificaciones; sin embargo, es un componente importante de la evaluación porque evalúa el tamaño del tumor, la posible afectación del nervio óptico y la presencia de un tumor intracraneal asociado(4).

La tomografía computarizada generalmente se evita en pacientes con sospecha de retinoblastoma debido al riesgo de cáncer secundario inducido por radiación en pacientes con enfermedad hereditaria. Sin embargo, la TC puede usarse ocasionalmente para casos de diagnóstico difícil. Las calcificaciones intraorbitales se ven fácilmente en la TC (9).

### **2.1.8 Diagnóstico**

El diagnóstico de retinoblastoma puede realizarse mediante oftalmoscopia indirecta y estudios imagenológicos como se menciona previamente(29). La característica es una masa retiniana suave, de color blanco, de consistencia fría. El estudio patológico no es necesario para confirmar el diagnóstico. La biopsia está contraindicada debido al riesgo de expansion.

### **2.3 Retinopatía del prematuro**

La retinopatía del prematuro es un trastorno proliferativo vascular del desarrollo que ocurre en la retina de los recién nacidos prematuros con vascularización retiniana incompleta. La ROP es una causa importante de discapacidad visual grave en la infancia (30). Otros trastornos oftalmológicos que ocurren con frecuencia en bebés prematuros incluyen ambliopía, estrabismo y errores de refracción.

El tamaño y las características del ojo difieren en los bebés prematuros y a término(6):

- El diámetro del globo es de aproximadamente 10 a 14 mm a las 28 semanas de gestación, en comparación con 16 a 17 mm al término.
- Los medios oculares suelen ser confusos en los bebés prematuros e impiden la visualización del fondo de ojo. Son comunes las vacuolas de lentes periféricas pequeñas. Además, puede aparecer una arteria hialoide involuntariamente incompleta como una hebra blanca o roja en el vítreo.
- Los vasos sanguíneos en la cápsula vascular anterior de la lente regresan en un patrón consistente y se correlacionan bien con la edad gestacional entre 27 y 34 semanas (31).
- El tamaño de la pupila en los bebés prematuros es de aproximadamente 3 a 4 mm, ligeramente más pequeño que en el término. La constricción de las pupilas en respuesta a la luz comienza aproximadamente a las 30 a 32 semanas de gestación y está constantemente presente después de las 35 semanas.

### **2.3.1 Patogénesis**

El curso de ROP está más relacionado con la edad postmenstrual que con la edad postnatal. La ROP suele comenzar con una PMA de aproximadamente 34 semanas, aunque puede verse tan pronto como de 30 a 32 semanas. En un gran estudio de historia natural, los estadios 1, 2 y 3 de ROP se produjeron en una PMA media de 34,3, 35,4 y 36,6 semanas, respectivamente(32).

La ROP avanza de forma irregular hasta la PMA de 40 a 45 semanas, pero se resuelve espontáneamente en la mayoría de los bebés. En un estudio de historia natural, en el que dos tercios de los bebés con peso al nacer  $\leq$  1250 g desarrollaron algún grado de ROP, el tratamiento para la enfermedad grave fue necesario en solo el 6%(33).

La regresión de ROP también depende de la PMA y la ubicación de la enfermedad. En un informe de 766 niños del estudio de historia natural, la involución comenzó a una PMA media de 38,6 semanas, y antes de las 44 semanas en el 90 por ciento de los pacientes. El resultado fue favorable en el 99 por ciento de los bebés cuando la ROP se resolvió al pasar de la zona II a III. El desprendimiento de retina parcial o total nunca se vio cuando ROP se limitó a la zona III en los exámenes en serie (31,32).

El resultado ocular suele ser deficiente en los lactantes con ROP grave no tratada. Esto se evaluó a los 5,5 años de edad corregida en los lactantes con un peso corporal de 1250 g que se inscribieron en el ensayo multicéntrico de crioterapia para la retinopatía del prematuro. Entre los ojos no tratados, los resultados estructurales deficientes (p. Ej., Pliegue retiniano central, desprendimiento de retina grave) ocurrieron en el 3.1% de los ojos y la agudeza visual de Snellen pobre (20/200 o peor) ocurrió en el 5.1% de los ojos. Todos los lactantes con resultados estructurales deficientes y casi todos los resultados de agudeza visual deficientes tenían antecedentes de

ROP grave (ROP en la zona II con más de 6 horas reloj de enfermedad en estadio 3+ o ROP en la zona I)(34). La mala agudeza visual ocurrió solo en 2 de 110 ojos (1,8%) cuando se observó ROP solo en la zona III.

Vascularización normal: la secuencia de vascularización del ojo es importante para comprender la patogenia de la ROP. No hay vasos sanguíneos presentes en la retina antes de aproximadamente 16 semanas de gestación. Desde aproximadamente la sexta semana, el segmento anterior del ojo recibe su suministro vascular desde la arteria hialoide. Esta arteria se origina en el nervio óptico, pasa a través del vítreo y suministra vasos a ambas superficies de la lente y el iris. Estos vasos generalmente son reabsorbidos por las 34 semanas de gestación(33).

La vascularización retiniana comienza normalmente a las 15 a 18 semanas de gestación. Los vasos sanguíneos de la retina se extienden desde el disco óptico (donde el nervio óptico entra en el ojo) y crecen periféricamente. La vascularización en la retina nasal se completa en aproximadamente 36 semanas(33). El desarrollo vascular generalmente se completa en la retina temporal a las 40 semanas, aunque la maduración puede retrasarse hasta las 48 a 52 semanas de edad postmenstrual (AMP) en los recién nacidos prematuros.

Vascularización en la ROP: se cree que la patogenia de la ROP involucra dos etapas. Una lesión inicial causada por factores como la hipotensión, la hipoxia o la hiperoxia, con formación de radicales libres, lesiona los vasos sanguíneos que se están desarrollando recientemente y altera la angiogénesis normal(31). Después de esta interrupción, los vasos reanudan el crecimiento normal o los nuevos vasos crecen anormalmente desde la retina hacia el vítreo. El aumento de la permeabilidad de estos nuevos vasos anormales (neovascularización) puede causar edema y hemorragia retiniana. El tejido fibrovascular anormal puede desarrollarse junto con la neovascularización y luego se contrae, produciendo tracción

en la retina. En algunos casos severos, esto resulta en distorsión retiniana o desprendimiento de retina. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el tejido vascular anormal retrocede con poco efecto residual.

La regulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otras citoquinas parece contribuir tanto al crecimiento normal del vaso retiniano como a la alteración vascular anormal y la neovascularización posterior. Se desconocen los mecanismos que determinan si la interrupción inicial de la angiogénesis normal en la ROP será seguida por la reanudación del desarrollo vascular normal o la progresión de la neovascularización patológica(6).

El factor de crecimiento tipo insulina 1 apoya el crecimiento vascular retiniano normal e interactúa con el VEGF. El posible papel de IGF-1 en la ROP se ha evaluado en varias series de recién nacidos prematuros que se sometieron a muestras de sangre en serie y exámenes retinianos. En cada una de estas series, las concentraciones séricas disminuidas de IGF-1 se asociaron con el desarrollo de ROP(32). Con un bajo IGF-1, los vasos dejan de crecer, la retina avascular que madura se vuelve hipóxica y el VEGF se acumula. Más tarde, a medida que los niveles de IGF-1 aumentan durante la maduración y alcanzan un nivel crítico, se produce la neovascularización. La activación de un receptor específico de VEGF puede proteger los vasos retinianos en desarrollo y prevenir la isquemia retiniana inducida por el oxígeno (33).

Desarrollo de fotorreceptores: ROP parece afectar el desarrollo de fotorreceptores.

### **2.3.2 Epidemiología**

La ROP afecta a un número importante de bebés prematuros en todo el mundo. Tanto la incidencia como la gravedad aumentan con la disminución de la edad gestacional (AG) y el peso al nacer (PC).



El aumento de la incidencia de ROP grave con disminución de GA también se demostró en un estudio de cohorte basado en la población de Nueva Zelanda y Australia. La incidencia general de ROP grave entre los bebés nacidos con menos de 32 semanas de GA fue del 10%. La ROP severa aumentó de 3 a 34% a medida que la AG disminuyó de 27 a 24 semanas, respectivamente (35).

Estos estudios, que se realizaron en países ricos en recursos, sugieren que los bebés nacidos en  $\geq 32$  semanas no están en riesgo de desarrollar ROP (21). Además, la mayoría de los bebés nacidos a las 28 semanas que desarrollan ROP tienen una enfermedad leve que no requiere tratamiento.

El diagnóstico de ROP parece estar aumentando. En un estudio, la incidencia de ROP (en cualquier etapa) aumentó de 12.8 por 1000 bebés con bajo peso corporal (BW <1500 g) en 1990 a 125.5 por cada 1000 bebés con bajo peso corporal en 2011. Los autores atribuyeron el aumento de la incidencia al aumento de la supervivencia neonatal, la mejora en el conocimiento de la ROP y la implementación de directrices sobre la detección de ROP(35).

El factor de riesgo más importante para desarrollar ROP es la prematuridad(31). Sin embargo, se han identificado más de 50 factores de riesgo separados. En el análisis multivariado, BW bajo, GA bajo, ventilación asistida por más de una semana, terapia con surfactante, volumen elevado de transfusión de sangre, gravedad acumulada de la enfermedad, ingesta baja en calorías, hiperglucemia y terapia con insulina, se han asociado de forma independiente con tasas más altas de ROP. La alimentación con leche materna parece desempeñar un papel protector en la prevención de ROP (36)

También se cree que la tensión arterial elevada de oxígeno contribuye. Sin embargo, la ROP no es la única consideración para determinar el nivel óptimo de oxígeno objetivo en los bebés prematuros. La reducción excesiva

de la saturación objetivo de la oxigenación se ha asociado con una mayor mortalidad(37).

### **2.3.3 Clasificación**

La Clasificación Internacional para la Retinopatía del Prematuro proporciona un enfoque uniforme para documentar el alcance y la gravedad de la enfermedad y se describe en detalle en la figura. Este sistema facilita la comunicación entre los proveedores de atención y promueve la investigación clínica colaborativa. Se evalúan cuatro características:

- Zona: describe la ubicación de la enfermedad en la superficie de la retina en relación con el disco, desde la zona central (I) hasta la media luna exterior (zona III).
- Etapa: describe la gravedad desde la enfermedad más leve (línea blanca plana de demarcación [etapa 1]) hasta la más grave (desprendimiento de retina total [etapa 5]).
- Extensión: se describe al dividir la superficie de la retina en 12 secciones, similar a las horas de un reloj.
- Presencia o ausencia de enfermedad positiva, el indicador más importante de la gravedad de la enfermedad.

"Umbral ROP" es un término que se utilizó anteriormente para describir el umbral en el que se necesitaba el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento ahora se inicia cuando el bebé desarrolla ROP pre-umbral de alto riesgo, también llamado "ROP tipo I". El tipo I ROP se define como cualquiera de los siguientes:

- Cualquier ROP de etapa con más enfermedad en la zona I
- ROP en estadio 3 sin más enfermedad en zona I
- ROP en estadio 2 o 3 con más enfermedad en la zona II

### **2.3.4 Screening**

La evaluación de detección consiste en un examen ocular completo realizado por un oftalmólogo con experiencia en trastornos neonatales. La pupila debe estar dilatada para visualizar el vítreo y la retina. Se sugiere usar una combinación de gotas para los ojos (p. Ej., Ciclomidriol, que contiene concentraciones débiles de fenilefrina y ciclopentolato) 30 minutos o más antes del examen(35). Tanto la manipulación del ojo como las gotas cicloplégicas pueden producir efectos adversos cardiorrespiratorios y gastrointestinales. Por lo tanto, es esencial vigilar cuidadosamente al bebé durante y después del procedimiento de examen. Se puede usar anestesia tópica según la preferencia del médico examinador.

La retina se examina mirando a través de la pupila con un oftalmoscopio indirecto con una lente de condensación de 20 o 28 dioptrías mientras los párpados se retraen con un espéculo(28). La ROP se visualiza más comúnmente en la retina periférica, que a menudo está oculta por el iris. Para ver completamente esta área, se utiliza un depresor escleral para sangrar el ojo externamente. La ROP, si está presente, se describe utilizando la clasificación estandarizada.

Se sugiere evaluar a todos los bebés con peso al nacer (BW)  $\leq 1500$  g o edad gestacional (GA)  $\leq 30$  semanas, así como a aquellos con BW entre 1500 g y 2000 g o GA  $> 30$  semanas cuyo curso clínico los coloca en mayor riesgo de ROP (31). Esta práctica es consistente con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Oftalmología, la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo y la Asociación Americana de Ortoptistas Certificados. El Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil, el Real Colegio de Oftalmólogos en el Reino Unido y la Sociedad Canadiense de Pediatría han hecho recomendaciones similares, sugiriendo la detección de bebés con peso al nacer  $\leq 1250$  g y bebés con GA  $< 31$  semanas independientemente de BW(32).

Se realizan exámenes adicionales a intervalos de una a tres semanas hasta que los vasos de la retina hayan crecido completamente hacia la ora serrata. Si se desarrolla ROP, los ojos se examinan con más frecuencia, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la tasa de progresión. La declaración conjunta de AAP / AAO / AAPOS / AACO sugiere exámenes de seguimiento de acuerdo con el siguiente calendario.

Se recomienda un seguimiento dentro de una semana para los bebés con cualquiera de los siguientes (24):

- Vascularización inmadura en la zona I, sin ROP.
- Retina inmadura que se extiende hacia la zona posterior II, cerca del límite de la zona I
- Etapa 1 o 2 ROP en zona I
- ROP Etapa 3 en zona II
- Sospecha de ROP posterior agresiva.

Se recomienda el seguimiento dentro de una o dos semanas para los bebés con cualquiera de los siguientes:

- Vascularización inmadura en la zona posterior II.
- ROP de la etapa 2 en la zona II
- Regresando ROP en zona I

Se recomienda un seguimiento dentro de las dos semanas para los bebés con cualquiera de los siguientes:

- ROP Etapa 1 en zona II
- Vascularización inmadura en zona II, sin ROP.
- Regresando ROP en zona II

Se recomienda el seguimiento dentro de dos a tres semanas para los bebés con uno o ambos de los siguientes:

- Etapa 1 o 2 ROP en zona III
- Regresando ROP en zona III

Cuando un niño es dado de alta en casa antes de que la vasculatura retiniana esté madura, los padres deben comprender la importancia del seguimiento oportuno.

Los exámenes de detección continúan hasta que el riesgo de enfermedad grave haya pasado, la ROP retroceda y la vasculatura madure o se necesite tratamiento. Los exámenes de detección pueden interrumpirse cuando se presenta cualquiera de las siguientes condiciones:

- Falta de desarrollo de ROP tipo 1 o peor en 45 semanas PMA; Algunos expertos sugieren extender el screening a 50 semanas de PMA
- Se logró la vascularización retiniana en la zona III sin ROP previa en la zona I o en la zona II
- Regresión de ROP sin tejido vascular anormal capaz de reactivación y progresión en zona II o III
- vascularización retiniana completa

En grandes ensayos aleatorios, estos signos indicaron que el riesgo de pérdida visual por ROP era mínimo.

La fotografía digital de la retina tiene una alta precisión para la detección de ROP clínicamente significativa(38). En el estudio de Enfoques de Telemedicina para la Evaluación de ROP de Fase Aguda (e-ROP), en el que 1257 bebés con BW <1251 g se sometieron a evaluaciones programadas regularmente, tanto por un oftalmólogo como por personal no médico utilizando una cámara digital de campo amplio, clasificación remota de las imágenes de ambos ojos tenían una alta sensibilidad (90%) y especificidad (87%) para detectar una ROP garantizada por referencia (definida como ROP en la zona I, ROP en etapa 3 o peor, o más enfermedad). La precisión de la fotografía gran angular para la detección de niveles leves de ROP es menos clara(35). Sin embargo, las estrategias diseñadas para identificar el ROP garantizado por referencia no dependen de la identificación de una enfermedad leve para el éxito.

### **2.3.5 Prevención**

En base a la evidencia disponible, se recomienda que los esfuerzos para reducir la ROP se centren en la detección y el tratamiento rápidos. Además, los episodios de inestabilidad fisiológica que pueden aumentar el riesgo de ROP deben evitarse si es posible(31). La alimentación con leche materna parece desempeñar un papel protector en la prevención de ROP y debe fomentarse para este beneficio y debido a otros beneficios bien establecidos de la leche materna.

- Terapias antioxidantes: se han propuesto terapias antioxidantes como intervenciones específicas para prevenir o limitar la progresión de la ROP.

Tanto los niveles altos como bajos de oxígeno han sido probados como estrategias para prevenir la ROP o limitar la progresión; ninguna de las dos estrategias parece ser efectiva (37).

La terapia de oxígeno suplementario ha sido probada como una estrategia para prevenir la progresión de la ROP con el fundamento de que la hipoxia retiniana contribuye a la neovascularización. En el ensayo STOP-ROP, se asignó al azar a 649 niños con ROP pre-umbral para mantener la saturación de oxígeno en 96 a 99 (suplementario) o 89 a 94 (convencional). La tasa de progresión al umbral de ROP fue menor en el grupo de oxígeno suplementario en comparación con el grupo convencional, pero el hallazgo no alcanzó significación estadística (41 versus 48%; razón de probabilidades [OR], 0.72; IC del 95% 0.52-1.01). En un análisis de subgrupos preespecificado del efecto en los bebés sin enfermedad más, la tasa de progresión a ROP umbral se redujo significativamente (39 versus 46%). Las tasas de resultados oftalmológicos adversos (incluidos desprendimiento de retina parcial o total, pliegues retinianos, obstrucción del eje visual o ectopia macular) fueron similares en los grupos de oxígeno suplementario y convencional (8 versus 8,3%, respectivamente). Los

efectos pulmonares adversos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de oxígeno suplementario que en el grupo convencional. Los lactantes tratados tenían más probabilidades de tener neumonía y / o exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica (13.2 versus 8.5%) y permanecer hospitalizados, con oxígeno y con diuréticos a las 50 semanas postmenstruales. Por lo tanto, si hay un efecto beneficioso del oxígeno suplementario en la ROP, parece ser pequeño y el riesgo de eventos adversos probablemente supera el beneficio(37).

El objetivo óptimo para la saturación de oxígeno en bebés extremadamente prematuros sigue siendo incierto. Esto se discute en mayor detalle por separado.

- Intervenciones para prevenir la DBP: las intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) teóricamente tienen el potencial de reducir la ROP al limitar la exposición a la ventilación mecánica y al oxígeno suplementario, que son factores de riesgo importantes para la RP(37).

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1 Diseño de la investigación**

#### **3.1.1 Tipo, alcance y lugar de la investigación**

El presente estudio es observacional, no experimental, descriptivo, de tipo transversal. En éste, se analizaron a todos los pacientes pediátricos menores de 6 años del Hospital Roberto Gilbert de Guayaquil que presentaron leucocoria en el período de los siguientes años: 2013-2018; esto debido a siendo uno de los hospitales más representativos de la niñez a nivel local.

Se incluyeron a todos los pacientes que fueron diagnosticados con leucocoria. Se excluyeron a pacientes que estuvieron fuera del lapso del período de estudio o a aquellos que no se realizaron un examen oftalmológico especializado.

Las variables consideradas en el presente estudio fueron: edad, sexo, patologías causantes de leucocoria, y los distintos hallazgos oftalmológicos que acompañaron a los pacientes.



Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de Medición	Instrumento de Medición	Estadístico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona .	Tiempo que ha vivido un paciente hasta que se le diagnostica leucocoria y su causa.	0 – 3 meses 4 – 6 meses 7 – 11 meses 1 – 2 años 2 – 3 años 3 – 4 años 5 – 6 años	Intervalo	Historia clínica	Frecuencia Media Moda
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	La leucocoria se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino o masculino	Hombre Mujer	Cualitativa Nominal	Historia Clínica	Frecuencia Porcentaje

		o				
Causa de leucocoria	Motivo o razón por la que ocurre un fenómeno	Enfermedad a la que se debe la presencia de leucocoria en la oftalmoscopia directa	Congénita Infecciosa Neoplásica Otra	Nominal	Examen oftalmológico	Frecuencia Porcentaje
Discapacidad	Déficit en calidad de vida que experimenta el paciente	Grado de discapacidad otorgado al paciente	Leve, Moderado, Grave	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia Media Moda

### 3.2 Universo, población y muestra. Criterios de inclusión y criterios de exclusión

#### 3.2.1 Universo

La población objetivo de estudio fueron los niños menores de seis años de edad, convirtiéndose en población accesible todos los pacientes pediátricos menores de 6 años del Hospital Roberto Gilbert que fueron diagnosticados con Leucocoria, para lo cual, se buscó el código CIE10 de todas las patologías asociadas a la misma, donde se abarcan: H260, H261, H268, H269, H281, H282, Q120, H400, H401, H406, H408, H409, H420, H428,

Q150, C691, C692, C693, C694, C696, C699, C710, C711, C712, C713, C714, C715, C719, C723, H351.

Era necesario contar con todos los pacientes menores de 6 años que hayan sido diagnosticados con leucocoria con el fin de determinar las patologías oculares que causaban esta entidad. Se decidió elegir pacientes menores de 6 años debido a que la visión alcanza su máximo desarrollo a los 7 años, y posterior a esta edad resulta muy difícil rehabilitar el déficit visual debido a que no existe una terapia correctora al momento (3,17). La población del estudio se obtuvo según los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

### **3.2.2 Criterios de inclusión**

- Pacientes que sean menores de 6 años de edad
- Pacientes que dispongan una historia clínica completa
- Pacientes a los que se les haya realizado un examen oftalmológico por parte de un especialista en oftalmología
- Pacientes que fueron diagnosticados con el código CIE-10 correspondiente para leucocoria

### **3.2.3 Criterios de exclusión**

- Pacientes que hayan sufrido un trauma ocular superficial
- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía ocular previa
- Pacientes que hayan recibido esteroides por más de tres meses
- Pacientes con historia clínica incompleta.

## **3.3 Descripción de los instrumentos, herramientas, y procedimientos de la investigación**

Se realizó una búsqueda en la base de datos del servicio de oftalmología, utilizando palabras filtro como "leucocoria", "catarata congénita",

“retinoblastoma”, “retinopatía del prematuro”, “ausencia de reflejo rojo”, y “catarata”.

Una vez obtenida toda la población con el diagnóstico de leucocoria, se utilizaron los números de historia clínica encontrados y se procedió a la búsqueda en el software del Hospital Roberto Gilbert; habiéndose obtenido la información de la historia clínica de cada paciente y exámenes complementarios.

Se elaboró una tabla de resumen, ubicando a todos los pacientes; y en distintas columnas, cada una de las variables de estudio propuestas. Se identificó el rango de edad de cada paciente y su respectivo sexo. Posteriormente se ingresa el diagnóstico respectivo (leucocoria) con la patología de base.

Una vez obtenidas todas las variables, se procedió a ingresar los datos en el programa de Microsoft Office por medio de Excel para después ser integrados en el sistema SPSS para su análisis en conjunto.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 22, se utilizó estadística descriptiva, utilizando gráficos y tablas, representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes, en este sentido para las variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado y Odds Ratio, la primera para comparar la prevalencia de no sobrevivientes o discapacidad de los pacientes pediátricos con leucocoria y la segunda para determinar factores de riesgo.

La significancia estadística se estableció para un valor de p-valor <0,005; el Odds Ratio se consideró significativo teniendo en cuenta un intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior >1 o factor protector si límite superior <1.

### 3.3.1 Cronograma

Actividades	2018										2019	
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene.	Sept.	
Elaboración de la ficha técnica	■											
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis	■											
Elaboración de Anteproyecto		■										
Elaboración de marco teórico		■	■									
Entrega del Primer Borrador				■								
Aprobación y exposición del Anteproyecto				■								
Recolección de datos				■	■	■	■	■				
Procesamiento de Datos								■	■			
Análisis de resultados								■	■			
Conclusión de borrador final									■			
Entrega de borrador final										■	■	
Sustentación de tesis												■

### 3.4 Aspectos éticos y legales

Toda la recolección de datos y desarrollo del proyecto fue previamente autorizada por el Departamento de Docencia del Hospital Roberto Gilbert de la ciudad de Guayaquil. Así también, el tema en cuestión fue aceptado por el comité de investigación de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Toda la información de los pacientes fue de total privacidad para la realización del estudio y la identidad de los pacientes no fue revelada. En lo que respecta al consentimiento informado, no es necesario su empleo ya que la información recolectada fue obtenida a través de intervenciones diagnósticas realizadas anteriormente por el Servicio de Oftalmología del Hospital. Las historias clínicas de las cuales se obtuvieron las variables del estudio se encontraron en el sistema software del Hospital Roberto Gilbert en donde para cada paciente existe un código de historia clínica personal.

Debido a que los datos para realizar el estudio han sido recolectados a partir de la base investigativa del Hospital Roberto Gilbert, el hecho de que se trata de un estudio retrospectivo, que no se realizará alguna prueba a los pacientes ni se realizará algún tipo de interacción con los mismos, no se requirió un consentimiento informado para los pacientes.

De cualquier manera, los datos pertenecientes a la base investigativa no serán divulgados a terceros o a persona alguna que no guarde relación con el trabajo de investigación.

En cuanto al balance riesgo-beneficio, no existe riesgo alguno al recopilar los datos de los pacientes a partir de la base y realizar el proceso estadístico previamente mencionado. El beneficio yace en mejorar la salud de los pacientes y disminuir el riesgo de complicaciones como ambliopía o muerte de los pacientes afectados.

## CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### Resultados.

Para determinar la frecuencia de las patologías que causan leucocoria en pacientes pediátricos, se obtuvo un total de 1762 pacientes, de los cuales la muestra quedó conformada por 525 niños menores o iguales a seis (6) años de edad que fueron atendidos en el Hospital Roberto Gilbert en el Período Enero 2013 - Enero 2018, debido a que sólo dicha cantidad cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron eliminados pacientes cuyos datos eran incompletos o que poseían criterios de exclusión.

Sobre las características demográficas de los pacientes pediátricos con leucocoria se tiene que 54,48% correspondía al sexo femenino y 45,52% al masculino; la edad promedio se ubicó en un año. (ver tabla 1)

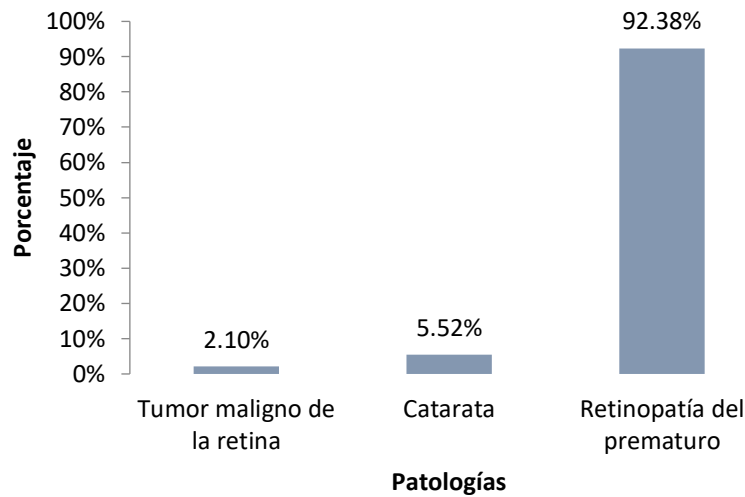
**Tabla 1 Características demográficas de los pacientes pediátricos con leucocoria**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Sexo (n (%))	
Femenino	286 (54,48%)
Masculino	239 (45,52%)
Edad (media (DE))	1,00 (0,97)

Nota: De=Desviación estándar

Fuente: Hospital participante; elaboración del autor

Entre las patologías que causan leucocoria se observó con mayor frecuencia la retinopatía del prematuro 92,38%, seguido de catarata 5,52% y tumor maligno de la retina 2,10%. (ver gráfico 1)

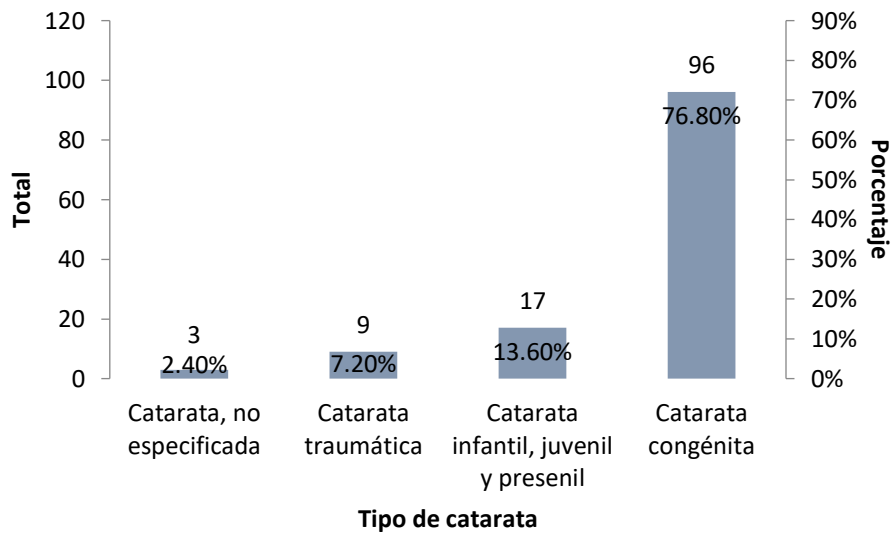


Fuente: Hospital Roberto Gilbert; elaborado por Iván Matamoros

**Gráfico 1. Distribución relativa de los pacientes pediátricos por tipo de patología que causa leucocoria**

De los pacientes pediátricos con leucocoria causada por cataratas, se tiene que de estas, la más frecuente es debido a catarata congénita 76,80%, seguido de catarata infantil, juvenil y presenil 13,60%, catarata traumática 7,20% y 2,40% catarata no especificada. (ver gráfico 2)

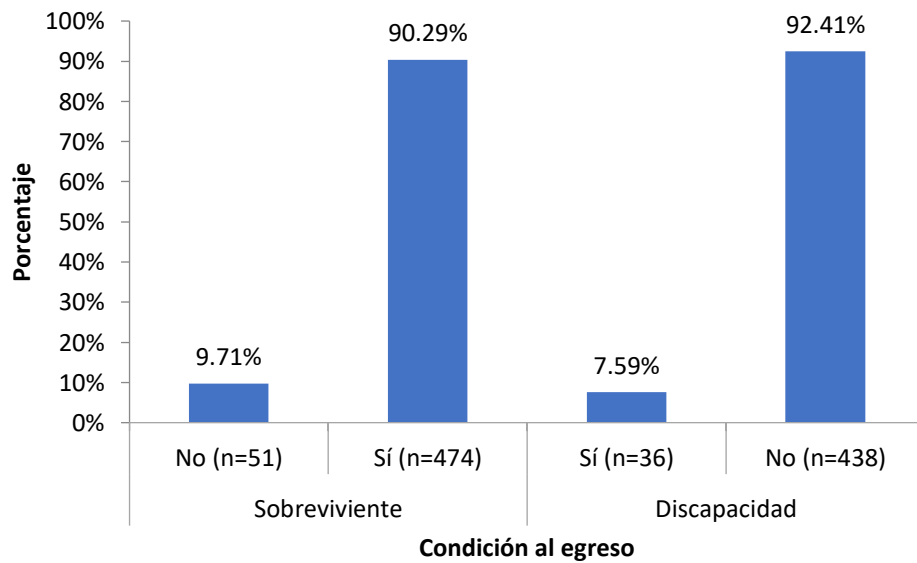




Fuente: Hospital Roberto Gilbert, elaborado por Iván Matamoros

**Gráfico 2. Distribución absoluta y relativa de los pacientes pediátricos por tipo de catarata que causan leucocoria**

En cuanto a la condición de egreso de los pacientes con leucocoria, si tiene que 9,71% no sobrevivieron, 90,29% sobrevivieron, de estos últimos 7,59% presentaron discapacidad. (ver gráfico 3)

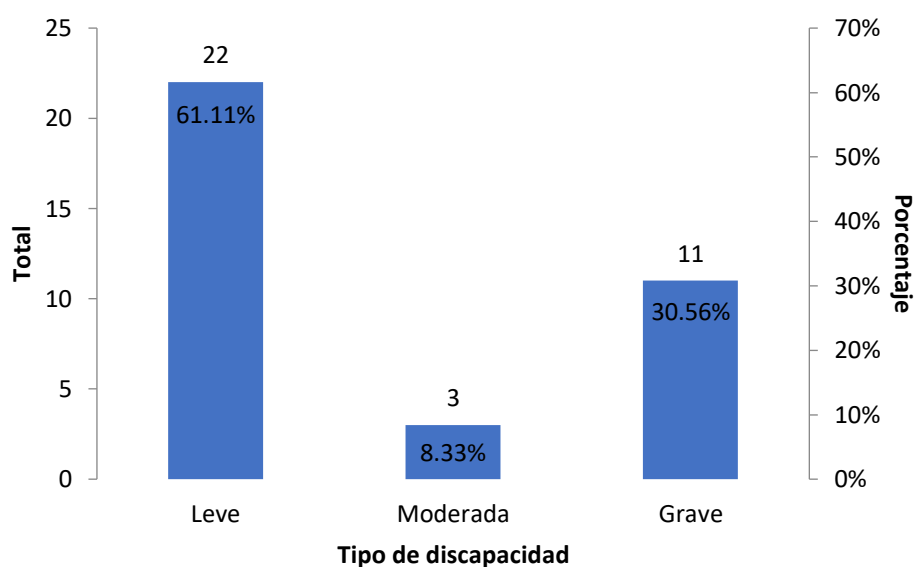


Fuente: Hospital Roberto Gilbert, elaborado por Iván Matamoros

**Gráfico 3. Distribución relativa de los pacientes pediátricos con**

### leucocoria por condición al egreso

Sobre el nivel de discapacidad de los e los pacientes pediátricos al momento del egreso, 61,11% presentó discapacidad leve, 8,33% moderada y 30,56% grave. (ver gráfico 4)



Fuente: Hospital Roberto Gilbert, elaborado por Iván Matamoros

**Gráfico 4. Distribución absoluta y relativa de los pacientes pediátricos con leucocoria por nivel de discapacidad al egreso**

Al comparar la incidencia de no sobrevivientes en los pacientes pediátricos con leucocoria, se observó diferencias significativas para la edad con p-valor 0,038, donde la incidencia de no sobrevivientes fue de 10,41% en los  $\leq 1$  año y ningún caso en  $> 1$  año; por otra parte, se encontró significancia en la incidencia de no sobrevivientes para el tipo de patología que causa leucocoria con p-valor 0,014, donde la incidencia fue de 10,52% en pacientes con retinopatía del prematuro, y ningún caso para catarata y tumor maligno de retina. (ver tabla 2).

**Tabla 2. Comparación prevalencia de no sobrevivientes de los pacientes pediátricos con leucocoria según factores**

Factores	Condición		p-valor	OR	IC-OR 95% Li-Ls
	No sobreviviente n (%)	Sobreviviente n (%)			
Sexo					
Femenino	25 (8,74%)	261 (91,26%)	0,460	0,785	0,44 -1,40
Masculino	26 (10,88%)	213 (89,12%)			
Edad					
≤ 1 año	51 (10,41%)	439 (89,59%)	0,038*	-	-
> 1 año	0 (0,00%)	35 (100,00%)			
Patología					
Retinopatía del prematuro	51 (10,52%)	434 (89,48%)	0,014*	-	-
Catarata	0 (0,00%)	29 (100,00%)			
Tumor maligno de la retina	0 (0,00%)	11 (100,00%)			

Nota: Basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; \* diferencias significativas en la incidencia de no sobrevivientes p-valor<0,05, OR=Odds ratio

Fuente: Hospital participante; elaboración del autor

En cuanto a la proporción de pacientes pediátricos con leucocoria que egresaron con discapacidad, se observaron diferencias significativas para la edad con p-valor 0,000, donde la proporciones de discapacidad fueron de 28,57% para >1 año y 5,92 ≤1 año, los pacientes pediátricos con edad >1 año tienen 6,35 veces más probabilidad de presentar discapacidad con relación a los ≤1 año; al comparar la discapacidad por patologías que causa leucocoria, se observó significancia con p-valor 0,000, siendo las proporciones de discapacidad de 36,36% para tumor maligno de la retina, 24,14% catarata y 5,76% retinopatía del prematuro.(ver tabla 3).

**Tabla 3. Comparación de la discapacidad de los pacientes pediátricos con leucocoria según factores**

Factores	Discapacidad		p-valor	OR	IC-OR 95% Li-Ls
	Sí n (%)	No n (%)			
Sexo					
Femenino	21 (8,05%)	240 (91,95%)	0,730	1,16	0,58 -2,30
Masculino	15 (7,04%)	198 (92,96%)			
Edad					
> 1 año	10 (28,57%)	25 (71,43%)	0,000*	6,35**	2,76 - 14,62
≤ 1 año	26 (5,92%)	413 (94,08%)			
Patología					
Retinopatía del prematuro	25 (5,76%)	409 (94,24%)	0,000*	-	-
Catarata	7 (24,14%)	22 (75,86%)			
Tumor maligno de la retina	4 (36,36%)	7 (63,64%)			

Nota: Basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; \* diferencias significativas en la incidencia de discapacidad p-valor<0,05, \*\* OR=Odds ratio significativo Li >1

Fuente: Hospital participante; elaboración del autor

## **Discusión**

El siguiente estudio refleja las múltiples características epidemiológicas de la leucocoria en si, sus patologías asociadas y la entidad del paciente, en el Hospital Roberto Gilbert de Guayaquil.

La leucocoria es un hallazgo oftalmológico que se caracteriza por ausencia de reflejo rojo a la oftalmoscopia(39), que a su vez se asocia a patologías que pueden representar un gran compromiso en la vida del paciente, sea una discapacidad o la muerte misma(10,22). Debido a esto es importante conocer cuántos casos de pacientes con leucocoria dejan secuelas y qué se podría hacer al respecto.

En cuestión a los resultados obtenidos, se evidenció que no hay distinción de sexo para sufrir leucocoria, dando un 54,48% y 45,52% para la aparición de la patología en mujeres y hombres, respectivamente. Hasta hoy en día, no se ha encontrado que el sexo pueda ser un factor determinante para padecer la ausencia de reflejo rojo en el individuo(40).

Boghossian publicó un estudio en el año 2018 en el cual se encuentra que al menos para infantes que nacen con menos de 30 semanas de gestación, en el caso de los masculinos se evidencia un decremento en la mortalidad, y de demás patologías asociadas a la prematuridad; sin embargo no se realiza mención a la leucocoria(41).

De igual forma, notamos que la edad en la que más se presentan los casos con leucocoria es al año de nacido vivo. Esto es un indicador de 2 cosas muy importantes. Primero, esta patología está muy presente en la niñez y es necesario realizar un screening de la misma, ya que puede llevar a un déficit visual significativo e incluso al fallecimiento del paciente. Considerando que la visión del infante cursa su desarrollo crítico hasta los

7 años, es necesario enfocarnos en prevenir las complicaciones de esta enfermedad. Segundo, existe la posibilidad de que a algunos pacientes no se les diagnostique a la edad debida, perjudicando a largo plazo su visión. Existen casos de niños recién nacidos con leucocoria, que fueron diagnosticados con las distintas patologías a cierta edad, pero nada asegura que ya la hayan padecido antes, debido a que la edad media es 1 año.

Por ejemplo, en el año 2017 Andreoli realiza un estudio que involucra pacientes con retinoblastoma con la finalidad de determinar si la edad afecta en el desarrollo del tumor (27). Finalmente, se evidencia que el 71% de tumores eran unilaterales, mientras que el 29% eran bilaterales. Además, se logró diagnosticar a una edad más temprana a los pacientes con tumor bilateral (0,46 años) a diferencia de los que padecían tumor unilateral (1,77 años). Todo esto debido a la dificultad para diagnosticar una afectación si es que existe un ojo no afectado que es capaz de cooperar con el déficit (42).

Entre las patologías que presentan leucocoria, se lograron recaudar datos sobre las 3 patologías más conocidas que se asocian a la ausencia de reflejo pupilar, que son: catarata, retinopatía del prematuro, y retinoblastoma. Son tres patologías con las cuales se lidia a diario en el campo de oftalmología pediátrica, debido a que la catarata es una de las patologías más comunes del sistema visual, y las otras son entidades que siempre preocupan por el daño que pueden causar en el individuo(43–45).

Se logró encontrar que de los 525 pacientes, 484 padecieron retinopatía del prematuro, 29 padecieron catarata, y 11 pacientes sufrieron un tumor maligno de la retina en los últimos 5 años. Estas cifras sorprenden, debido a que el 92,38% de pacientes con leucocoria eran pacientes prematuros, que nunca lograron desarrollar por completo su retina o la misma se desgarró, y debido a esto presentaron la leucocoria (46).

En el 2015, estudios realizados por Hansen, sugieren que la patología asociada con mayor frecuencia a leucocoria es la catarata (17).

El 5,52% de los pacientes estudiados, padecían catarata. Y a su vez 96 de dichos 148 pacientes, presentaron catarata congénita, 17 catarata infantil, 9 catarata traumática y 3 catarata, no especificada.

Sin embargo, no todos los pacientes que fueron diagnosticados con catarata congénita se les dio ese diagnóstico al momento de nacer, sino en consultas posteriores. Esto explicaría el número de pacientes que sufrieron algún déficit visual debido a sufrir catarata, ya que fueron diagnosticados tardíamente (47).

Recientemente publicado el mes de enero del presente año, Jinagal comenta las varias técnicas quirúrgicas que ayudan a disminuir el grado de déficit visual que experimentan los pacientes con catarata, donde se evidencia que pacientes tratados a tiempo y sometidos a facoemulsificación con capsulotomía posterior y vitrectomía anterior además de terapia para la ambliopía, lograron mejorar su agudeza visual significativamente(23).

Uno de los puntos más importantes del estudio fue el hallazgo de pacientes que egresaron en un estado de discapacidad o fallecidos.

Se pudo observar que de los 525 pacientes que presentaron leucocoria, 51 fallecieron, y de los 474 restantes, 36 egresaron con algún grado de discapacidad. Lo siguiente nos indica que 16,57% de todos los pacientes que presentaron leucocoria sufrieron alguna complicación sea visual o vital. Esto lo podemos trasladar a que cerca de cada 1 de 5 niños que presenten leucocoria se complicará para el resto de su vida.

El autor Islam, en un estudio realizado en Pakistán en un Hospital de tercer nivel, presentó que pacientes con patologías asociadas a leucocoria muestran un estadio avanzado de las mismas al momento del diagnóstico, aumentando la severidad del caso y probablemente explicando el por qué el grado de afectación elevado (76,3%) (9).

En cuanto al grado de discapacidad, se encontró que 11 pacientes

padecieron una discapacidad grave, 3 discapacidad moderada, y 22 una discapacidad leve (46). El 6,86% de pacientes con leucocoria, presentaron un grado de discapacidad; un tema muy delicado al considerar que niños recién nacidos tendrán compromiso fisiológico y demás, desde el inicio de sus vidas (11).

Sin embargo, al profundizar más en el estudio, podemos determinar qué patologías son las causantes de los distintos grados de discapacidad y la muerte de los niños.

Se procedió a relacionar las distintas variables con los estados que interesaban en el estudio.

Se encontró que no existían diferencias entre sexo masculino y femenino con respecto a la supervivencia del paciente, donde 261 mujeres y 213 hombres sobrevivieron y 25 mujeres y 26 hombres fallecieron; cantidades similares que no representan importancia estadísticamente(41).

Por otro lado, en cuanto a la edad, se evidencian hallazgos interesantes. Los resultados mostraron que 51 pacientes menores de 1 años no sobrevivieron, mientras que ninguno mayor a 1 año falleció. Esto puede ser una referencia a que el diagnóstico a una edad más temprana puede deberse a una patología más notoria y complicada, que conlleve a la muerte del niño. También podría indicarnos a las probables causas que pueden ocasionar esto, como retinopatía del prematuro, debido a la temprana edad y agravantes del cuadro clínico por lo mismo. Además, el paciente que logra superar el año de edad con dicha patología parece disminuir su riesgo de mortalidad (31).

Agregado a esto, se procedió a asociar las distintas patologías con los pacientes pediátricos sobrevivientes, y se obtuvo que el 10,52% de los pacientes fallecieron debido a la retinopatía del prematuro, mientras que debido a catarata y a tumor maligno de la retina, no existieron muertes; notorio recalcar que ambas patologías no estuvieron asociadas a muerte. Esto resalta la importancia de la retinopatía del prematuro como patología en los infantes, debido a la tasa de mortalidad que conlleva. 1 de cada 10



niños fallecen y mientras menos edad tenga el paciente, mayor el riesgo.

En el año 2015, Duke determinó que patologías como catarata no muestran una amenaza contra la vida del paciente a menos que se asocien a demás efectos congénitos como afectaciones cardíacas o epilepsia (10).

Adjunto a esto, se asociaron las distintas variables a la discapacidad con la cual egresaron los pacientes.

De la misma manera, no se encontró que el sexo marque una diferencia en padecer una discapacidad o no.

Sin embargo, se logró determinar que pacientes mayores a 1 año, tienen 6,35 veces más probabilidad de desarrollar una discapacidad a diferencia de los menores de 1 año. Esto levanta consideración a que los niños que logran sobrevivir a todas las complicaciones, son los que desarrollan discapacidad, la cual se ve más presente en mayores a la edad media. Previamente se mencionaron los distintos grados de discapacidad, y se logra entender ahora que se deben 10.52% de los casos a retinopatía del prematuro, y ninguno al resto de patologías. Como se mencionó, la retinopatía del prematuro causa más muerte que discapacidad, mientras que catarata y tumor maligno de la retina causan discapacidad y ninguna muerte. Esto puede deberse a la falta de screening del reflejo rojo, y al tiempo de espera de la resolución de la enfermedad.

En estudios de mayor alcance, como el de Norman en el año 2019, se evidenció una prevalencia de discapacidad en pacientes con retinopatía del prematuro de 1 en 1000 (30), contrastando con los resultados obtenidos y los establecidos previamente por Fielder en 2015 (48).

## **CAPITULO 5: CONCLUSION Y RECOMENDACIONES**

La leucocoria es un hallazgo que se acompaña de patologías que amenazan la vida de manera instantánea o aportan secuelas a largo plazo.

La patología más frecuente asociada a leucocoria fue la retinopatía del prematuro con una frecuencia de 92,38%, a la cual siguieron catarata con 5,52% y tumor maligno de la retina con 2,10%. 10,52% pacientes con leucocoria fallecieron a causa de retinopatía del prematuro. Todas las patologías asociadas a leucocoria demostraron dar un grado de discapacidad en los pacientes, 7,59%. En cuanto a los pacientes con ROP, el 5,76% padeció discapacidad, el 24,14% en cuanto a los que tenían catarata, y el 36,36% en cuanto a tumor maligno de la retina.

El grupo etario de pacientes con leucocoria que tienen más probabilidad a fallecer es menor a 1 año. Mientras que los que pueden presentar discapacidad son mayores a 1 año.

Como se evidencia en los datos anteriores, la hipótesis no fue lo que se esperaba. Existen muchos más pacientes con leucocoria debido a retinopatía del prematuro que a catarata (49).

Sin embargo, la discapacidad viene a ser uno de los puntos más importantes, debido a que es algo que podemos prevenir con más práctica, y esta se evidenció más en catarata que en retinopatía del prematuro (50).

Adjunto a esto, se destaca que el estudio de cierta forma puede ayudar a concientizar sobre la importancia de realizar el screening mediante reflejo rojo a pacientes con leucocoria, sobre todo en pacientes con historial de catarata congénita, ya que siendo esta la más frecuente (ver gráfico 2) y más sencilla de detectar, podría prevenirse en mayor escala.

En caso de ser tomado en cuenta, el estudio podría beneficiar a los pacientes ya que si su patología es detectada precozmente, existe mayor probabilidad de disminuir las complicaciones que puedan presentar en el futuro.

Cabe recalcar, que existieron limitaciones al momento de realizar el estudio, debido a la gran cantidad de pacientes con la finalidad de que el estudio tenga peso estadístico, y el poco tiempo que se dispuso para realizar el mismo.

**Recomendaciones:**

- Se debe realizar un correcto examen oftalmológico desde el ingreso del paciente, evaluar el reflejo rojo y detectar estas patologías.
- El recién nacido y niños hasta los 7 años de edad deben consultar al oftalmólogo periódicamente para lograr detectar alguna de estas patologías, o incluso alguna otra que se le pueda escapar al médico general.
- Se debe realizar un seguimiento de los pacientes que han presentado una discapacidad para poder determinar el cambio de la misma, y realizar un estudio sobre lo mismo.
- Sería interesante conducir un estudio en el que se determinen factores que dificultan el diagnóstico temprano de leucocoria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ali MH, Chau FY, Abbasian J. Leukocoria and Decreased Vision Detected During a Routine Pediatric Screening Eye Examination. *JAMA Ophthalmol.* 1 de septiembre de 2016;134(9):1069-70.
2. Patel N, Salchow DJ, Materin M. Differentials and approach to leukocoria. *Conn Med.* marzo de 2013;77(3):133-40.
3. Khokhar SK, Pillay G, Dhull C, Agarwal E, Mahabir M, Aggarwal P. Pediatric cataract. *Indian J Ophthalmol.* diciembre de 2017;65(12):1340-9.
4. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* diciembre de 2017;84(12):937-44.
5. Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, Fernandes CE. Current update on retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* Winter de 2011;51(1):77-91.
6. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 26 de octubre de 2013;382(9902):1445-57.
7. Sotomi O, Ryan CA, O'Connor G, Murphy BP. Have we stopped looking for a red reflex in newborn screening? *Ir Med J.* marzo de 2007;100(3):398-400.
8. Gurney SP, Mankanjuola T, Kutubi M, Parulekar M, Abbott J. How to use...the direct ophthalmoscope. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* abril de 2018;103(2):102-9.
9. Islam F, Zafar SN, Siddiqui SN, Khan A. Clinical course of retinoblastoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* agosto de 2013;23(8):566-9.
10. Duke R, Oparah S, Adio A, Eyo O, Odey F. Systemic Comorbidity in Children with Cataracts in Nigeria: Advocacy for Rubella Immunization. *J Ophthalmol.* 2015;2015:927840.
11. Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, Mittal A, Floora J, Vijayakumar B, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* octubre de 2015;20(5):346-53.
12. Payabvash S, Anderson JS, Nascene DR. Bilateral persistent fetal vasculature due to a mutation in the Norrie disease protein gene. *Neuroradiol J.* diciembre de 2015;28(6):623-7.
13. Diagne J-P, Sow AS, Ka AM, Wane AM, Ndoeye Roth PA, Ba EA, et al. [Rare causes of childhood leukocoria]. *J Fr Ophtalmol.* octubre

de 2017;40(8):676-80.

14. Fernandes H, Umashankar T, Richie AJ, Hegde S. Coats' disease - disease of the eye rarely encountered by pathologists. *Indian J Pathol Microbiol.* marzo de 2018;61(1):98-100.
15. Kumar J, Yadav A. Bilateral persistent fetal vasculature: mimicker of retinoblastoma. *BMJ Case Rep.* 13 de junio de 2017;2017.
16. Khokhar S, Jose CP, Sihota R, Midha N. Unilateral Congenital Cataract: Clinical Profile and Presentation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 de marzo de 2018;55(2):107-12.
17. Hansen MS, Ostri C. [White pupil in an infant]. *Ugeskr Laeg.* 2 de noviembre de 2015;177(45):V06150519.
18. Jinagal J, Gupta G, Gupta PC, Yangzes S, Singh R, Gupta R, et al. Visual outcomes of pediatric traumatic cataracts. *Eur J Ophthalmol.* 1 de marzo de 2018;1120672118757657.
19. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics.* diciembre de 2008;122(6):1401-4.
20. Fernandes H, Umashankar T, Richie AJ, Hegde S. Coats' disease - disease of the eye rarely encountered by pathologists. *Indian J Pathol Microbiol.* marzo de 2018;61(1):98-100.
21. Cagini C. Red reflex screening highly sensitive for anterior segment abnormalities. *J Pediatr.* mayo de 2017;184:235-8.
22. Arora K, Arora P, Ganesh S, Gupta S, Das RR. Visual and Refractive Outcomes of Children After Early Secondary Cataract Extraction Following Wound Repair for Penetrating Ocular Trauma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 de marzo de 2018;55(2):122-7.
23. Jinagal J, Gupta PC, Ram J, Sharma M, Singh SR, Yangzes S, et al. Outcomes of cataract surgery in children with persistent hyperplastic primary vitreous. *Eur J Ophthalmol.* marzo de 2018;28(2):193-7.
24. Vasavada AR, Vasavada V, Shah SK, Praveen MR, Vasavada VA, Trivedi RH, et al. Five-Year Postoperative Outcomes of Bilateral Aphakia and Pseudophakia in Children up to 2 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2018;193:33-44.
25. Jin L, Zhang W, Pan H, Li T, Liu B, Zhao J, et al. Retrospective investigation of retinoblastoma in Chinese patients. *Oncotarget.* 12 de

diciembre de 2017;8(65):108492-7.

26. Abraham A, Thirumalairaj K, Gaikwad N, Muthukkaruppan V, Reddy AG, Thangaraj K, et al. Retinoblastoma discordance in families with twins. *Indian J Ophthalmol*. marzo de 2019;67(3):436-9.
27. Andreoli MT, Chau FY, Shapiro MJ, Leiderman YI. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Can J Ophthalmol*. diciembre de 2017;52(6):592-8.
28. Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J*. mayo de 2010;12(5):259-61.
29. Sun M, Ma A, Li F, Cheng K, Zhang M, Yang H, et al. Sensitivity and Specificity of Red Reflex Test in Newborn Eye Screening. *J Pediatr*. diciembre de 2016;179:192-196.e4.
30. Norman M, Hellstrom A, Hallberg B, Wallin A, Gustafson P, Tornqvist K, et al. Prevalence of Severe Visual Disability Among Preterm Children With Retinopathy of Prematurity and Association With Adherence to Best Practice Guidelines. *JAMA Netw Open*. 4 de enero de 2019;2(1):e186801.
31. Fagerholm R, Vesti E. Retinopathy of prematurity - from recognition of risk factors to treatment recommendations. *Duodecim*. 2017;133(4):337-44.
32. Promelle V, Milazzo S. [Retinopathy of prematurity]. *J Fr Ophtalmol*. mayo de 2017;40(5):430-7.
33. Sen P, Jain S, Bhende P. Stage 5 retinopathy of prematurity: An update. *Taiwan J Ophthalmol*. diciembre de 2018;8(4):205-15.
34. Halan P, Garg BD. One-year visual outcomes after laser for Type 1 prethreshold retinopathy of prematurity among very low birth weight neonates at a tertiary center in western India - A prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 14 de enero de 2019;1-5.
35. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. diciembre de 2018;142(6).
36. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016;109(4):369-76.
37. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on

death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 de abril de 2017;4:CD011190.

38. Abdolvahabi A. Colorimetric and Longitudinal Analysis of Leukocoria in Recreational Photographs of Children with Retinoblastoma. *2013;8(10)*.
39. Ludwig CA, Callaway NF, Blumenkranz MS, Fredrick DR, Moshfeghi DM. Validity of the Red Reflex Exam in the Newborn Eye Screening Test Cohort. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 1 de febrero de 2018;49(2):103-10.
40. Kleinerman RA, Tucker MA, Sigel BS, Abramson DH, Seddon JM, Morton LM. Patterns of Cause-Specific Mortality Among 2053 Survivors of Retinoblastoma,. *J Natl Cancer Inst.* 30 de enero de 2019;
41. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Sex Differences in Mortality and Morbidity of Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics.* diciembre de 2018;142(6).
42. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol.* febrero de 2016;31(2):227-36.
43. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* junio de 2017;6(3):290-5.
44. Tabarez-Carvajal AC, Montes-Cantillo M, Unkrich KH, Trivedi RH, Peterseim MMW. Retinopathy of prematurity: screening and treatment in Costa Rica. *Br J Ophthalmol.* diciembre de 2017;101(12):1709-13.
45. Patel N, Salchow DJ, Materin M. Differentials and approach to leukocoria. *Conn Med.* marzo de 2013;77(3):133-40.
46. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009734.
47. Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, Suttle CM. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye (Lond).* septiembre de 2016;30(9):1160-9.
48. Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* marzo de 2015;100(2):F179-184.
49. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the

United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1 de julio de 2017;48(7):553-62.

50. Ezisi CN, Kekunnaya R, Jalali S, Balakrishnan D, Kumari PR, Mohamed A, et al. Cataract surgery in children with retinopathy of prematurity (ROP): surgical outcomes. *Br J Ophthalmol*. agosto de 2017;101(8):1128-31.