

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FACTORES DE RIESGO Y VARIABILIDAD EN
HEMODINAMIA E INTERCAMBIO GASEOSO EN
PACIENTES CON RETINOPATÍA DEL PREMATURO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD PEDIÁTRICA DE:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Jorge Aguirre Espinosa

DIRECTORA DE TESIS:

ASESORA DE TESIS:

**Dra. Mónica Villa Guillén
Jefe de Servicio de Unidad de
Terapia Intermedia Neonatal
Departamento de Neonatología**

**Dra. Dina Villanueva García
Jefe de Servicio de Unidad de
Cuidados Intensivos Neonatal
Departamento de Neonatología**

México, DF.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A Mariana por ser mi inspiración diaria, por su paciencia, amor, comprensión y por su gran ayuda para la realización de este trabajo.

A mis padres por su apoyo incondicional, ejemplo de vida y ayuda para llegar a este momento en mi vida.

A mis hermanas por estar siempre presentes y por su ejemplo.

A mis amigos por su paciencia, comprensión y amistad. Por todos los momentos que hemos vivido juntos y que espero continúen.

A la Dra. Mónica por su paciencia y ayuda incondicional para la realización de este trabajo. Gracias por compartir sus conocimientos durante estos 2 años.

A las doctoras Dina Villanueva, Teresa Murguía, Esther Santillán y Edna Vázquez por sus enseñanzas en estos 2 años de la especialidad, en especial a la Dra. Dina por su gran colaboración en esta tesis.

A mis compañeros y amigos del Hospital Infantil de México por todas las experiencias compartidas.

A mis niños y familias del Hospital Infantil de México por permitirme aprender juntos y poner un granito de arena en nuestras vidas. En especial a aquellos que ya no están entre nosotros.

Gracias a Dios que me permitió llegar a este momento con salud, amor y felicidad.

ÍNDICE

I.	Marco Teórico.....	4
II.	Planteamiento del Problema.....	23
III.	Justificación.....	24
IV.	Objetivos.....	24
V.	Material y Métodos.....	25
VI.	Resultados.....	33
VII.	Discusión.....	40
VIII.	Anexo.....	48
IX.	Bibliografía.....	53

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos de la retina, que en su forma más grave puede llevar a desprendimiento de retina y ceguera subsecuente. Es la segunda causa más común de ceguera en niños en Estados Unidos de América (EUA). A pesar de que el número exacto de pacientes afectados se desconoce, números estimados sugieren que cada año 500 niños tendrán ceguera por ROP en EUA, y otros 2300 tendrán problemas visuales por cicatrices retinianas ¹. Un incremento en la incidencia de ROP grave se está presentando en los países en desarrollo, probablemente por la mayor supervivencia de recién nacidos (RN) más inmaduros ².

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La ROP fue reportada por primera vez en 1942 por Terry y no fue hasta 1951 en Melbourne, Australia, en que se asoció por primera vez a la utilización de oxígeno. Varios reportes posteriores sugirieron que con una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) menor al 40% era improbable que se produjera ROP ^{1,3}. La disminución en la utilización de oxígeno mayor al 40% en prematuros en los años 50's, llevó a una disminución en la incidencia de ROP. A pesar de esto, la disminución en la utilización de oxígeno resultó en cambios hipóxicos cerebrales y a un incremento en el daño cerebral y muerte entre los prematuros. Estos hallazgos llevaron a una práctica más libre en la utilización de oxígeno en los prematuros. En los 1960's se presentaron enormes avances en el campo de la neonatología. Era ya posible resucitar y ventilar a RN muy pretérmino. El incremento en la supervivencia de estos RN pretérmino junto con el uso más liberal de oxígeno, llevaron a un resurgimiento de la ROP. La fisiopatología estudiada en modelo animal reveló que el grado de prematuridad del ojo al nacimiento, es el factor de riesgo crítico y necesario para desarrollar la enfermedad ². Posteriormente varias publicaciones demostraron que a menor edad de gestación o peso al nacimiento, mayor el riesgo de ROP. Además, la gravedad de la enfermedad de base y el número de complicaciones

en el periodo neonatal, se relacionaron con el desarrollo de ROP a cierta edad de gestación. La duración de la administración de oxígeno se mantuvo fuertemente relacionada con el desarrollo de ROP y actualmente, no se ha determinado si este efecto es una asociación o una causa de ROP. En los años 80's no existía un consenso para describir efectivamente la progresión de ROP, su gravedad o el punto en el curso de la enfermedad donde iniciar el tratamiento. En 1983, después de varias reuniones de oftalmólogos expertos, se creó la clasificación Internacional de ROP ^{4,5} (ICROP) en el Instituto Nacional del Ojo, la cual describe la vascularización de la retina por posición (zona), gravedad (estadio) y extensión (husos horarios), además de hacer referencia a la enfermedad plus. Esto permitió la documentación del deterioro o mejoría de la enfermedad y establecer la gravedad para intervención quirúrgica oportuna.

INCIDENCIA.

La ROP es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en los RN pretérmino de peso bajo al nacimiento (PBN) o peso bajo para edad de gestación (PBEG) ⁶. La incidencia incrementa con menor edad de gestación y menor peso al nacimiento. La mortalidad neonatal ha disminuido considerablemente con el advenimiento del surfactante artificial y la mejoría en estrategias de ventilación, en los prematuros de muy bajo peso al nacimiento. En EUA, la tasa de supervivencia actual para los que pesan entre 750 y 1000g al nacer, es del 70%, y para los que pesan entre 1000 y 1250g, se estima en 90% ¹. En vista de las tendencias a reanimar a los RN de menor peso y edad de gestación, junto con una mayor supervivencia de los prematuros de peso extremadamente bajo, se puede esperar un incremento en la incidencia de ROP. No existen datos epidemiológicos adecuados en cuanto a ceguera en niños en EUA. Los resultados de registros locales y de ensayos clínicos, sugieren un incremento en el número de niños ciegos por ROP. Al contrario de esto, algunos estudios han reportado una disminución en la incidencia secundaria a una mejoría en la atención neonatal. Después del desarrollo de ICROP, una cohorte de 4099 recién nacidos con peso al nacimiento menor a 1251g fue seguida prospectivamente en 23 centros de EUA para determinar la

incidencia y gravedad de ROP (CRYO-ROP)⁷. La edad de gestación menor se asoció con mayor probabilidad de tener cualquier grado y las formas más graves de ROP. Casi todos los menores de 27 semanas tuvieron ROP. En otro estudio realizado una década después (LIGHT-ROP)⁸ en pacientes con mismo peso al nacimiento, se reportaron tasas muy similares de ROP y de ROP preumbral. Desafortunadamente en muchas unidades de cuidados intensivos neonatal (UCIN) del mundo, se desconocen las tasas de ROP o las estadísticas no son exactas. Esto puede ser por varias razones y la principal es que si la mortalidad de RN de muy bajo peso al nacimiento es alta, las tasas de ROP serán bajas, particularmente si se reportan casos de ROP por ingreso y no por paciente examinado. En las bases de datos existentes, la tasa de ROP grave (III-IV) varía entre 2% y más de 12%, y la necesidad de tratamiento con láser entre 1% y 4%^{7,8,9}. Esto se explica por las diferencias en cuidados clínicos, administración de oxígeno y monitoreo. El impacto de la ROP es crucial. En EUA aproximadamente el 4-5% de los supervivientes menores a 1000g de peso al nacer son ciegos legalmente y un porcentaje mayor tiene problemas visuales significativos¹. Se estima que cada año se egresan aproximadamente 2000 niños de muy bajo peso al nacimiento vivos de las UCIN de EUA, los cuales son ciegos o con problemas de visión graves. La expectativa de vida de estos pacientes es de 70 años por lo que se calcula que cada año entran a la sociedad 140,000 nuevos años de vida con ceguera. La importancia de esta patología se ha reportado ya en países en desarrollo, en donde la supervivencia de estos RNs ha incrementado y una gran cantidad de pacientes con ROP grave y/o ceguera, está integrada a la sociedad. Lamentablemente muchos de estos niños son más grandes (>27 semanas de gestación ó >1250g de peso), similar a lo que ocurría en los países industrializados hace 30 años².

FISIOPATOLOGÍA.

La retina es uno de los últimos órganos en vascularizarse en el feto. La vascularización de la retina ocurre por un proceso de vasculogénesis, que es la formación de capilares “*de novo*” de las células endoteliales, y angiogénesis, que es la formación de vasos sanguíneos de vasos sanguíneos existentes. La

vascularización de la retina interna inicia por vasculogénesis a las 16 semanas de gestación (SDG) aproximadamente, en la región posterior alrededor del nervio óptico ³. Con el avance de la gestación, los vasos sanguíneos se extienden a través de la superficie de la retina, por un proceso de angiogénesis, hacia la retina periférica. La formación del plexo capilar externo en el feto humano inicia entre las 25 y 26 SDG, concomitante con el periodo pico de apertura ocular, cuando los potenciales evocados visuales (indicadores de función visual) son detectados por primera vez. Una hipótesis ha propuesto que la hipoxia fisiológica creada por el incremento en las demandas metabólicas de la retina fetal, es el mayor estímulo para el crecimiento de los vasos sanguíneos por angiogénesis en el útero; la hipoxia retiniana produce liberación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y con esto el crecimiento de los vasos sanguíneos de la retina. A pesar de esto, la vasculogénesis en la retina humana, es independiente de la demanda metabólica y de la expresión de VEGF inducida por hipoxia. Los vasos retinianos alcanzan sólo el 70% de la distancia desde el nervio óptico hasta la ora serrata a las 27 SDG ¹. Aunque existen variaciones considerables en el curso de la vascularización entre RNs, en la mayoría de los casos la retina está completamente vascularizada a las 36 SDG en el lado nasal y a las 40 SDG en el temporal. La ROP es una enfermedad de etiología multifactorial. La fisiopatología es un proceso de dos etapas: una fase inicial de vasoatenuación, seguida de una segunda fase de proliferación anormal. El proceso es probablemente iniciado por varios factores del medio como la hiperoxia, sepsis o acidosis, que dañan el endotelio vascular de los vasos sanguíneos inmaduros, lo que lleva a la obliteración de los vasos sanguíneos existentes y detención del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Los eventos prenatales como la hipoxia intrauterina que presentan los pacientes con PBEG también contribuyen a la lesión. La mayor susceptibilidad de los prematuros de menor edad de gestación, en comparación con los más maduros, se debe a la presencia de una mayor zona de retina avascular. Dado que la PO₂ máxima fetal es de 35 mmHg, comparada con una PO₂ de 60 a 80 mmHg después del nacimiento, el proceso de vascularización normal de la retina en el prematuro se lleva a cabo en un ambiente extrauterino relativamente hiperóxico ¹. Las condiciones de hiperoxia relativa durante los primeros días o semanas de vida,

producen disminución en la producción del VEGF, el cual juega un papel clave en la vascularización normal y la neovascularización anormal. Esto produce detención del crecimiento de los capilares retinianos. Los niveles elevados de oxígeno suplementario apoyan inicialmente a la retina avascular, pero al iniciar el retiro del oxígeno, la retina avascular se torna isquémica, lo cual reestimula la transcripción del VEGF y continúa la angiogénesis, pero comúnmente de forma incontrolada. Esto puede producir una respuesta hiperproliferativa en la cual los vasos dejan el plano de la retina y entran en el vítreo (Estadio III). Estos vasos desarrollan propiedades contráctiles y pueden ocasionar desprendimiento de la retina (Estadios IV y V) ³.

Se han sugerido dos hipótesis para explicar el mecanismo inicial que produce la ROP. El primero es que la hiperoxia induce vasoconstricción de los vasos retinianos en desarrollo como una respuesta reguladora. La otra teoría implica el efecto de los radicales libres de oxígeno en el daño celular de las uniones de las células espinosas precursoras, que lleva a la formación de brechas en las uniones. Sin importar el mecanismo inicial, la retina inicia después la formación de una zona de células mesenquimatosas que separa la región vascular de la región periférica avascular llamada línea de demarcación. Esta estructura es patognomónica de ROP y normalmente se observa entre las 33 y 36 semanas de gestación ⁶. Por razones que aún se desconocen, en más del 80 al 90% de los casos, esta estructura presenta regresión gradual y las células mesenquimatosas se diferencian en endotelio capilar normal y vascularizan la retina vascular. A pesar de esto, en otros se presenta proliferación incrementada de de vasos sanguíneos anormales que progresa a exudación, hemorragia, fibrosis y desprendimiento de retina. ¹

ETIOLOGÍA.

La retinopatía del prematuro es una enfermedad multifactorial y el análisis de los factores de riesgo asociados ha sido motivo de varios estudios a nivel internacional.

Prematuridad:

La prematuridad y el PBN son las causas más comunes de ROP. La incidencia y gravedad incrementan a menor edad de gestación. Resultados del estudio

CRYO-ROP ⁷ indicaron que el 90% de los RN con un peso menor a 750g y el 47% entre 1000 y 1250g presentó ROP. Aproximadamente el 80% de los menores de 28 SDG desarrollarán ROP, contra un 30% en los mayores. La incidencia de ROP umbral se reporta en 10% de los nacidos a las 27 SDG en CRYO-ROP y hasta en un 40% de los nacidos a las 25 SDG (Coats 2000) ¹.

Raza:

La raza europea o aria es más propensa que los afroamericanos ^{1,10}. No se tienen datos en cuanto a incidencia en hispanos y asiáticos.

Oxígeno:

La asociación entre oxígeno (O₂) y ROP es conocida desde hace mucho tiempo y ha sido objeto de varios estudios ^{2,11,12}. Bancalari y cols. (1987) realizaron un estudio prospectivo para determinar si la monitorización continua de la presión de O₂ transcutánea (PO₂Tc) podía reducir la incidencia de ROP. No encontraron un efecto protector de la monitorización continua contra intermitente, excepto en los RN con peso entre 1100 y 1300g. En los menores de 1000g, la gravedad de la ROP incrementó en los recién nacidos con PO₂Tc mayor a 80 mmHg en las primeras 1-2 semanas de vida¹. Tin y cols.¹³ realizaron un estudio retrospectivo para comparar la incidencia de ROP entre dos centros con diferentes guías para mantener saturación de O₂ (SO₂), y se encontró una menor incidencia de ROP en los que la SO₂ permaneció entre 70% y 90%, contra los de 88% a 98%. Un meta-análisis de Askie y Henderson-Smart en el 2000 ¹ de 5 estudios aleatorizados en recién nacidos prematuros en los que se administró O₂ ambiente para lograr una PO₂ de mayor o menor rango, no logró determinar el rango óptimo de PO₂ en prematuros¹. A pesar de esto, la terapia con O₂ sin restricción y no monitorizada produce daño potencial sin beneficios claros. Otros estudios que buscaban el efecto del retiro tardío contra temprano de O₂, así como el efecto del retiro abrupto o gradual del mismo, no han demostrado diferencias ¹. A pesar de esto, continúa un gran interés en el papel del O₂ en la ROP, ya que se han reportado casos de ROP en recién RNs sin suplementación de O₂ y en pacientes cianóticos. Las fluctuaciones frecuentes en la mediciones de O₂ transcutáneo en las primeras 2 semanas de vida se han asociado con una mayor incidencia de ROP (Cunningham 2000)¹. Estudios en ratas indican que los episodios repetitivos de hiperoxia e hipoxia alternantes, más que cada uno sólo, así como la

variación en el rango de PO_2 , produce una enfermedad vascular retiniana de mayor gravedad, probablemente por incremento en la secreción de VEGF.^{1,2}

Hipercapnia:

En estudios animales, la hipercapnia se ha asociado con incremento en la angiogénesis retiniana. El mecanismo de acción parece estar relacionado ya sea por la inhibición de la respuesta vasoconstrictora normal de la retina, y en consecuencia el incremento del flujo sanguíneo retiniano por vasodilatación, o por disminución en el pH. Un estudio retrospectivo (Bauer, 1981) en menores de 1000g, demostró que la PCO_2 era una importante variable para predecir el desarrollo de ROP. Otro estudio pequeño de hipercapnia permisiva en prematuros, no demostró diferencia en la incidencia de ROP entre pacientes con PCO_2 de 45 a 55 mmHg contra pacientes con rangos menores (Mariani, 1998).¹

Gravedad de la enfermedad de base:

Una mayor gravedad de la enfermedad de base o del estado general del paciente, aumenta la probabilidad de desarrollar ROP. Es un adecuado factor predictivo del riesgo de ROP. La lesión de los vasos sanguíneos retinianos por radicales libres como lesión inicial en pacientes graves, es una hipótesis. La sepsis, y particularmente la relacionada a hongos, se ha asociado a incremento en la gravedad de ROP y necesidad de tratamiento con láser en prematuros.³

Acidosis:

La acidosis metabólica generada por la administración de acetazolamida o cloruro de amonio, ha demostrado ser causa de neovascularización preretiniana en ratas. El mecanismo molecular detrás de la patogenia de esta respuesta se desconoce.¹

Transfusiones:

Varios estudios han demostrado que el mayor número y volumen de transfusiones sanguíneas se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar ROP. No está claro si la frecuencia de transfusiones fue indicativa de la gravedad de la enfermedad o si directamente contribuye al desarrollo de ROP. Existe la controversia entre si el daño es producido por la anemia o por el daño oxidativo de la sobrecarga de hierro. Otra hipótesis aún no evaluada es que la transfusión de sangre adulta lleva a un incremento en la PO_2 retiniana por mayor liberación de O_2 de la hemoglobina (Hb) adulta. En contraste, Brooks en

1999, en un estudio aleatorizado, prospectivo y ciego en 50 pacientes, no encontró asociación entre hematocrito y la incidencia o gravedad de ROP.¹

Luz:

La iluminación en la UCIN se ha sugerido como potencial causa de ROP por algunos autores. El estudio Reducción de la luz en Retinopatía del Prematuro (LIGHT-ROP)⁸ fue el primer estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que valoró la incidencia de ROP en recién nacidos con peso menor a 1250g, que fueron expuestos a condiciones de menor intensidad de luz (399 lux) o exposición normal (447 lux). La incidencia de ROP fue similar en ambos grupos. Un meta-análisis de 5 estudios aleatorizados que estudiaron el efecto de la reducción en la exposición a la luz en prematuros menores a 7 días de vida, concluyó que no hubo disminución en la incidencia o gravedad de ROP en respuesta a la reducción de la luz (Phelps y Watts, 2000).¹

Otros factores como la deficiencia de magnesio, cobre y selenio, incremento en la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV) y embarazo gemelar, se han implicado como factores de riesgo para ROP. El uso de esteroides prenatal se ha sugerido como benéfico para reducir la incidencia de ROP¹⁰. Un meta-análisis de 15 estudios que analizaron el efecto del uso temprano de esteroides postnatal, concluyó que no había diferencia en la incidencia de ROP grave entre los pacientes tratados y no tratados (Halliday y Ehrenkranz, 2001)¹. A pesar de esto, el uso tardío de esteroides (más de 3 semanas de vida) se ha asociado con incremento en la gravedad de ROP^{1,10}. Estudios similares en ratones han sugerido que el tiempo del uso de esteroides es crítico en el efecto a nivel de vasculatura retiniana. A pesar de que la bilirrubina es un antioxidante y la lesión por radicales libres es causa de ROP, no se ha demostrado relación entre incidencia de ROP e hiperbilirrubinemia (DeJonge, 1999)¹.

CLASIFICACIÓN.

Clasificación Internacional de ROP (ICROP): ^{4,5}

Por localización:

La ICROP describe 3 zonas en la retina (figuras 1, 2 y 3). Los vasos sanguíneos inician el crecimiento desde el nervio óptico a las 16 SDG y cruzan la zona I, luego la zona II hasta llegar a la zona III en donde completan su crecimiento en la región temporal. Entre mayor es la inmadurez al nacimiento, menor el recorrido de los vasos sanguíneos rumbo a la parte más externa de la retina.

Zona I: es un círculo concéntrico a partir de la papila de un radio de dos veces la distancia del centro de la papila al centro de la mácula. Esta es la región más posterior y la más crítica para el desarrollo de agudeza visual.

Zona II: es un círculo concéntrico a la zona I hasta un punto tangencial a la ora serrata nasal y cerca del ecuador en el lado temporal.

Zona III: La creciente temporal no ocupada por la zona II, que es la última en vascularizarse y la más frecuentemente afectada por ROP.

Figura 1. Descripción anatómica de la ICROP.

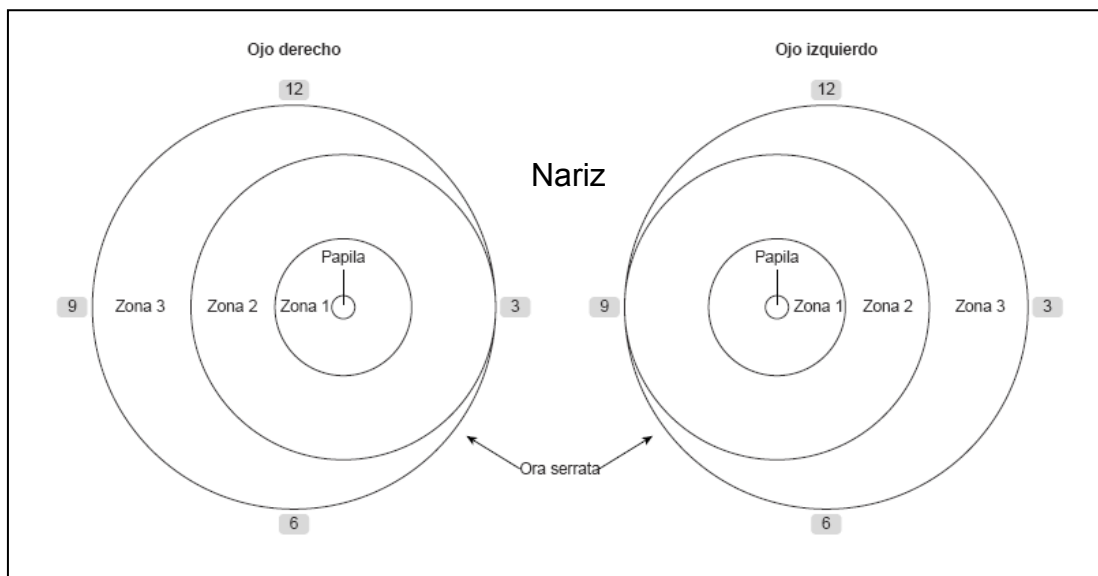


Figura 2. Ejemplo de ROP en zona II que involucra 5 usos horarios.

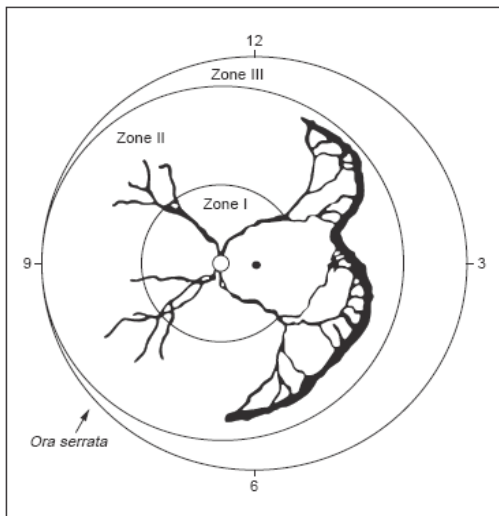
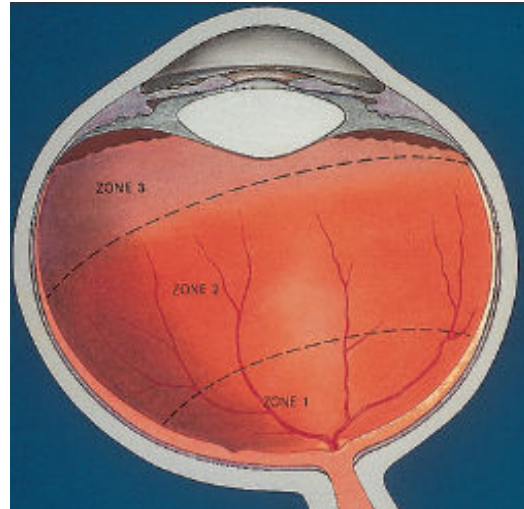


Figura 3. Esquema lateral del ojo dividido por zonas 1, 2 y 3.



Por gravedad:

Estadio 1: Cuando el crecimiento de los vasos termina abruptamente y se presenta una línea de separación delgada entre la retina vascular y la avascular llamada "línea de demarcación" (flechas).

Estadio 2: La línea de demarcación es más ancha y más alta de coloración rosa, se empieza a ver algunos vasos incipientes sobre ella (flechas).

Estadio 3: Línea de demarcación con proliferación fibrovascular extraretiniana (neovascularización) (flechas).

Leve: poco tejido y sólo se localiza sobre la línea de demarcación.

Moderado: cuando el tejido infiltra la cavidad vítrea en forma sustancial.

Grave: cuando hay infiltración masiva de los tejidos y cavidad vítrea.

Estadio 4: Desprendimiento de retina parcial, ya sea exudativo o fraccional.

4-A: extrafoveal, localizado en la periferia (flechas)

4-B. involucra área macular.

Estadio 5: Desprendimiento total de retina, se divide de acuerdo a su forma:

1: túnel abierto anterior y posterior;

2: túnel cerrado anterior y posterior;

3: túnel abierto anterior y cerrado posterior

Enfermedad plus: Es otro criterio de gravedad y se define como la presencia en el polo posterior del ojo, de vasos venosos dilatados y tortuosidad e ingurgitación de vasos arteriales, en al menos dos cuadrantes. Puede ser leve, moderada o grave, puede haber dilatación de vasos iridianos, rigidez pupilar y opacidad vítrea. Recientemente se definió una enfermedad pre-plus en la que se encuentran aquellas tortuosidades que no cumplen el criterio de plus, pero no se ha demostrado el riesgo de la misma (flechas)

Enfermedad Umbral: Es necesario el tratamiento por lo menos a las 72 hrs. del diagnóstico.

- Zona I: Cualquier estadio con enfermedad plus o Estadio 3 sin enfermedad plus.

- Zona II: Estadio 3 en 5 ó más husos horarios continuos u 8 discontinuos con presencia de enfermedad plus.

Enfermedad Preumbral:

- Zona I: Estadio 1 ó Estadio 2 sin enfermedad plus.

- Zona II: Estadio 2 con enfermedad plus, Estadio 3 con menos de 5 husos continuos u 8 discontinuos con enfermedad plus o Estadio 3 sin enfermedad plus.

Con los resultados del estudio ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) se pudo identificar características de la ROP que predicen que ojos se pueden beneficiar del tratamiento temprano con ablación retiniana, por lo que se creó la siguiente clasificación: ¹⁴

ROP TIPO I: Necesita tratamiento antes de 72 horas del diagnóstico. Considerar ablación periférica con crioterapia o láser.

- Zona I cualquier estadio con enfermedad plus (enfermedad umbral).
- Zona I en Estadio 3 con o sin enfermedad plus (enfermedad umbral).
- Zona II en Estadio 3 con enfermedad plus (enfermedad umbral y preumbral).
- Zona II en Estadio 2 con enfermedad plus (enfermedad preumbral).

ROP TIPO II: Vigilancia. Dar tratamiento si progresa a tipo I.

- Zona I en Estadio 1 ó 2 sin enfermedad plus (enfermedad preumbral).
- Zona II en Estadio 3 sin enfermedad plus (enfermedad preumbral).

La frecuencia de vigilancia también se sugiere en el estudio ETROP: ¹⁴

Semanal:

- ROP tipo II.
- ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona III.

Quincenal:

- ROP en zona II con Estadio 2 sin enfermedad plus.
- Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona III.
- Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III.

DIAGNÓSTICO.

Para mejorar el diagnóstico de ROP sin someter a los pacientes de bajo riesgo a exploraciones de fondo de ojo innecesarias, la Academia Americana de Pediatría (AAP) sección Oftalmología recomienda las siguientes guías de tamizaje: ¹⁵

1. Recién nacidos con peso al nacimiento <1500g o de edad de gestación ≤ 28 semanas, o aquellos entre 1500-2000g con un curso clínico inestable y ser considerados de alto riesgo por el neonatólogo tratante, deberán tener por lo menos 2 exploraciones de fondo de ojo. Una única exploración es suficiente si se demuestra vascularización completa y bilateral de la retina.

2. La localización y los cambios retinianos se registrarán utilizando la clasificación internacional de ROP.
3. Dado que la ROP raramente se presenta antes de las 34 a 36 SDG, sin importar la edad de gestación al nacimiento, la primera exploración se realizará a las 4 a 6 semanas de vida o a las 31 a 33 semanas corregidas, lo que sea más tarde. Este tiempo se debe ajustar de acuerdo a la incidencia local y a los factores de riesgo asociados. El tratamiento se debe establecer dentro de las 72h posteriores al diagnóstico de enfermedad umbral.
4. La siguiente exploración dependerá de lo encontrado en la primera según la clasificación internacional. Si no hay ROP y la vasculatura no está completa aún, se deberá explorar cada 2 a 3 semanas hasta que la vasculatura esté completa.
5. Si en la primera exploración se determina riesgo de ROP, se sugiere el siguiente esquema:
 - a. RN con ROP que puede progresar pronto a enfermedad umbral, se deberá examinar semanalmente. Estos incluyen:
 - i. Cualquier ROP menor a umbral en zona I
 - ii. ROP en zona II, incluyendo:
 1. Estadio 3 sin enfermedad plus.
 2. Estadio 2 con enfermedad plus.
 3. Estadio 3 y enfermedad plus pero sin la extensión suficiente para justificar el tratamiento.
 - b. RN con ROP menos grave en zona II se deberá examinar cada 2 semanas.
 - c. Las retinas con vascularización incompleta sólo en zona III generalmente evolucionan a maduración completa. ROP en zona III normalmente involuciona sin consecuencias. Si se presenta este hallazgo en prematuros de muy bajo peso, se deberá confirmar la vascularización completa en 2 a 3 semanas.
 - d. Los pacientes con enfermedad umbral deberán recibir tratamiento dentro de 72h del diagnóstico, generalmente antes del inicio del desprendimiento de retina.

- e. Los padres de pacientes con ROP, deben ser informados de la enfermedad y posibles consecuencias, durante la estancia hospitalaria, iniciando el día del diagnóstico.
- f. La responsabilidad de examinar y dar seguimiento a los pacientes en riesgo de ROP, se debe definir cuidadosamente por cada UCIN, en conjunto con el servicio de Oftalmología.

Wright en 1998, en un estudio de 700 recién nacidos, encontró que el limitar el tamizaje a aquellos con edad de gestación menor a 28 semanas, puede ser causa de falla diagnóstica en una gran cantidad de recién nacidos¹.

PREVENCIÓN.

Resulta imposible disminuir significativamente los casos de ROP sin prevenir los nacimientos pretérmino. La monitorización estricta de las saturaciones de O₂ y la prevención de episodios repetitivos de hiperoxia/hipoxia pueden probablemente ayudar a disminuir la incidencia de ROP grave. La implementación de guías de monitorización estricta de la SO₂ y la prevención de episodios de hipoxia tratados con O₂ suplementario han reportado disminución en la incidencia de ROP.¹⁶ La vitamina E es un antioxidante no enzimático que se reportó desde 1949 por Owens como protector contra ROP en un grupo de prematuros. Los prematuros son relativamente deficientes en vitamina E. De todos los estudios que se han realizado para estudiar el efecto de la suplementación de vitamina E, sólo Hittner y cols en 1982, han demostrado un efecto benéfico estadísticamente significativo. En un meta-análisis de Raju y cols en 1997, que incluyó 6 estudios aleatorizados de profilaxis con vitamina E para reducción de ROP se demostró una reducción del 52% en ROP grave o estadio 3 en los que recibieron tratamiento, pero no se demostró disminución en la incidencia de ROP¹. En contraste, la vitamina E se ha asociado en por lo menos 2 estudios, con incremento en el riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) y sepsis³. Los datos indican que el uso de dosis farmacológicas de vitamina E no es completamente seguro en recién nacidos.

PRONÓSTICO.

Mucha de la información sobre la historia natural de la ROP se obtuvo de estudios de seguimiento de los recién nacidos del grupo control en el estudio multicéntrico CRYO-ROP. Este estudio aleatorizado y ciego, se realizó en 23 centros hospitalarios e incluyó a 4099 recién nacidos con peso menor a 1250g, y se designó para evaluar los riesgos y beneficios de la crioterapia transescleral y describir la incidencia e historia natural de ROP. El grupo de historia natural consistió en recién nacidos con todos los estadios de ROP (65.8%) que no fueron elegidos para recibir crioterapia. El tiempo de aparición de ROP fue a una edad cronológica más tardía pero a la misma edad post-concepción en los de menor edad de gestación. Se encontró que la ROP presentó regresión en el 80% de los casos, con un movimiento gradual del cortocircuito vascular a la periferia. En un estudio de 766 pacientes del grupo historia natural con por lo menos un uso horario de ROP entre estadio I y III, la edad media de regresión fue de 38.6 semanas. La ROP involucionó en el 90% antes de las 4 semanas de edad corregida (Repka 2000).¹

246 (6%) pacientes desarrollaron ROP umbral y fueron aleatorizados a recibir crioterapia o no tratamiento. ROP umbral se desarrollo a una edad de gestación promedio de 37.7 semanas, con un rango de 31.9 a 50.4 semanas. Los ojos sin ROP en los cuales la vascularización había progresado sólo a la zona 1 antes de las 35 SDG, tuvieron 33% de riesgo de desarrollar ROP umbral en comparación con los ojos en los que la vascularización había progresado a la zona 2. Se observó un pronóstico desfavorable estructural en aquellos con enfermedad plus, ROP en zona I, mayor gravedad de ROP, mayor involucro circunferencial y una progresión rápida de enfermedad preumbral a umbral.

Los prematuros como grupo son más propensos a desarrollar miopía, ambliopía, estrabismo, anisometropía y nistagmus, que los RNs de término. Estos problemas son más frecuentes en prematuros con cualquier grado de ROP e incrementan en gravedad a mayor estadio de ROP. Otra complicación a largo plazo es el glaucoma de ángulo cerrado en pacientes con ROP estadio V. Una historia de ROP predispone al paciente a desprendimientos tardíos de retina ^{3,6}. Por lo anterior se recomienda un adecuado seguimiento

oftalmológico, de por lo menos una vez al año durante la infancia, en pacientes con antecedente de ROP. En un estudio longitudinal de seguimiento de pacientes prematuros incluidos en CRYO-ROP demostró que la gravedad de la ROP fue predictiva de un peor resultado en neurodesarrollo a los 5.5 años de edad (Msall, 2000).¹ Los costos a largo plazo de la ROP no se limitan a la cirugía ablativa sino que involucran pérdidas sociales relacionadas con posible ceguera, así como una mayor carga emocional y económica en los padres de estos pacientes.

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la ROP umbral es principalmente quirúrgico, pero parece haber un rol para el O₂ suplementario en el tratamiento de pacientes con ROP preumbral.¹ El tratamiento quirúrgico está recomendado para pacientes con enfermedad umbral, estadio en el cual la probabilidad de regresión espontánea de la enfermedad es del 50%. La criocirugía y la fotocoagulación con láser, está última actualmente la más utilizada, son las modalidades de tratamiento. Ambas utilizan la ablación de la retina periférica avascular, con la meta de interrumpir la progresión de la enfermedad al disminuir la producción de VEGF y otros factores angiogénicos de la retina hipóxica, tratando con esto de preservar la visión central a expensas de la periférica.

La criocirugía comprende la cauterización de la retina hipóxica avascular con la aplicación varias veces de una sonda muy fría por la superficie externa del ojo, por arriba de la retina avascular. Resultados en el seguimiento a 3 meses de los pacientes del CRYO-ROP demostró una reducción del 39.5% en resultados de anatomía desfavorable, en los ojos tratados en comparación con los no tratados ($p < .00001$). 51% de los ojos controles contra 31.1% de los ojos tratados, tuvieron un resultado desfavorable. A un año del tratamiento, los resultados anatómicos fueron desfavorables en 26% de los ojos con crioterapia contra 47% de aquellos sin tratamiento. Los resultados de funcionamiento a un año fueron mejores en 56% de los tratados comparado con 35% de los controles. También hubo una reducción en la incidencia de desprendimiento total de retina del 43% en los no tratados al 21% en los tratados, así como en la presencia de pliegues retinianos posteriores con involucro de la mácula. Las

pruebas de agudeza visual a los 5.5 años de seguimiento demostraron una agudeza visual desfavorable en el 47% contra el 62%, y del 27% contra 45% en resultados anatómicos, de los tratados y grupo control respectivamente. De los ojos tratados, 32% eran ciegos, en comparación con 48% de los controles. La incidencia de cataratas también fue menor en los tratados. A pesar de esto, menos ojos tratados tuvieron agudeza visual de 20/40 (13% contra 17%), y los tratados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar miopía más grave.

Los resultados a los 10 años de seguimiento fueron más tranquilizantes, con una disminución en la incidencia de ceguera y desprendimiento de retina en los ojos tratados y sin diferencia entre los 2 grupos con respecto a tener una agudeza visual de 20/40. A pesar de que los resultados de la crioterapia demostraron un efecto benéfico, están lejos de lo perfecto, especialmente para la enfermedad en la zona I. Aproximadamente el 25.7% de los casos tuvieron resultados desfavorables. Andersen y Phelps en el 2000, revisaron los resultados de todos los estudios de ablación periférica de la retina para ROP umbral en prematuros y observaron una reducción en el riesgo de estructura desfavorable temprana del 47.9% al 26.3%, así como del riesgo de agudeza visual desfavorable en la infancia temprana, del 63% al 50.6%. El campo de visión en los ojos tratados fue un poco menor que en el grupo control. Las complicaciones de la crioterapia incluyen hemorragia vítrea, inflamación de párpados y conjuntiva e incremento de la presión intraocular. Además, los efectos a largo plazo de la cauterización de la retina periférica se desconocen.

Recientemente se publicaron los resultados finales del estudio CRYO-ROP en los cuales se demostró que a los 15 años de seguimiento, 30% de los ojos tratados y 51.9% de los controles presentaron resultados estructurales desfavorables ($p < .001$). Entre los 10 y 15 años de edad se presentaron nuevos pliegues retinianos, desprendimientos u obscurecimiento del polo posterior del ojo por secuelas de la ROP, en 4.5% de los tratados y 7.7% de los controles. Resultados de agudeza visual desfavorable se encontró en 44.7% de los tratados y 64.3% de los controles ($p < .001$).¹⁷

La fotocoagulación con láser, que utiliza nuevos e indirectos sistemas de entrega del láser, es ahora el estándar de tratamiento para ROP avanzada. El rayo láser es aplicado directamente al tejido retiniano, y como no pasa a través de todo el grueso del ojo, produce menor destrucción de tejido e inflamación

que la crioterapia. Es menos doloroso, lo que disminuye la necesidad de narcóticos o anestesia. Todavía no se ha realizado un estudio tan grande como CRYO-ROP para comparar los efectos del láser contra los de la crioterapia, pero existen varios estudios pequeños. McNamara y cols en 1991, reportaron regresión de ROP en 15 de 16 pacientes que recibieron láser en comparación con 9 de 12 que recibieron crioterapia. El grupo de estudio Láser-ROP en 1994, llevó a cabo un meta-análisis de 4 estudios que comparaban la crioterapia con el láser. Los investigadores concluyeron que el tratamiento con láser es tan efectivo como la crioterapia para reducir la pérdida de la visión por ROP umbral.¹

El estudio multicéntrico y aleatorizado ETROP¹⁴ comparó la eficacia y seguridad de la ablación de la retina periférica temprana contra convencional para manejo de ROP grave. La hipótesis era que como la mayoría de los problemas asociados con ROP ocurren en asociación con el desarrollo de enfermedad estadio 3, el tratamiento temprano en casos seleccionados de RN menores de 1250g podría resultar en mejor agudeza visual. Los pacientes se aleatorizaron al grupo de tratamiento temprano si tenían ROP preumbral con un riesgo mayor al 15% de problemas desfavorables. Los resultados de este estudio demostraron que la agudeza visual y los resultados estructurales a los 9 meses, fueron significativamente mejores en el grupo de tratamiento temprano.

En casos en los que la crioterapia y el láser han sido inefectivos, se ha utilizado el broche escleral que comprende una banda de silicón alrededor del ojo para reducir la tensión ejercida por el vítreo en el tejido cicatrizal. La vitrectomía se realiza en otros casos de desprendimiento de retina completo por tejido cicatrizal, pero la efectividad de estos procedimientos en preservar la visión es muy pobre actualmente.

La razón del estudio terapia con O₂ suplementario para prevención de la ROP (STOP-ROP)¹⁸, se basó en resultados de estudios realizados en gatos con ROP. El uso de O₂ suplementario en el periodo de recuperación después de la exposición a hiperoxia, produjo un grado menos grave de neovascularización en estos animales. Además, una previa serie de casos reportó beneficio de la utilización de O₂ suplementario en disminuir la conversión a ROP umbral. El STOP-ROP probó la hipótesis de que la

administración de O₂ suplementario a pacientes con ROP preumbral para mantener SO₂ de 96% a 99% contra 88% a 94%, llevaría a una disminución en la proporción de pacientes con por lo menor un ojo en preumbral que se convierta en umbral. A pesar de que hubo una tendencia a disminución en la conversión en los pacientes suplementados (48.5% contra 40.9%), los resultados no mostraron una significancia estadística. Sólo se demostró diferencia significativa en un pequeño grupo de pacientes sin enfermedad plus (46% contra 32%). Uno de los hallazgos del estudio fue que los pacientes suplementados tendían a tener mayor número de episodios de exacerbación de enfermedad pulmonar crónica (8.5% contra 13.2%), pero no hubo efectos dañinos en el ojo.

Agentes farmacológicos que inhiban la angiogénesis sin destruir el tejido retiniano, podrían proveer de nuevas modalidades de tratamiento para ROP. A pesar de que varios agentes están siendo probados en estudios de pacientes adultos con neovascularización, no se han realizado estudios en niños, y uno de los problemas principales es el identificar un agente que destruya selectivamente los vasos sanguíneos anormales sin afectar el proceso de vascularización normal de la retina inmadura.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la frecuencia de retinopatía del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Qué factores de riesgo se asocian con el desarrollo de retinopatía del prematuro en nuestros pacientes?

¿Existe mayor variabilidad en parámetros hemodinámicos y de intercambio gaseoso en pacientes con ROP comparado con los RN sin ROP?

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La retinopatía del prematuro es una de las primeras causas de ceguera previsible en niños, sobretodo en los prematuros. Los avances en la medicina han permitido la supervivencia de prematuros cada vez de menor edad de gestación, con una mayor incidencia de enfermedades como ROP. En nuestro medio se desconocen la frecuencia y los factores de riesgo asociados a ROP, lo cual es necesario para establecer un seguimiento adecuado e iniciar tratamiento oportunamente con el fin de disminuir las complicaciones a largo plazo. Es necesario también establecer que pacientes están en riesgo de desarrollar ROP en nuestra población, ya que por lo criterios de tamizaje de la Academia Americana de Pediatría (AAP), podríamos tener pacientes no diagnosticados oportunamente.

III. JUSTIFICACIÓN

No se tienen antecedentes de estudios en nuestro Hospital con referencia a la retinopatía del prematuro, por lo que es importante conocer los factores de riesgo y la frecuencia de la misma en nuestro medio, para así poder implementar estrategias dirigidas a la detección y tratamiento oportunos, así como establecer un seguimiento adecuado y disminuir las complicaciones a

largo plazo. Este es el primer estudio a nivel nacional para factores de riesgo de ROP con la utilización del sistema RetCam 120.

IV. OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de ROP en los pacientes con edad de gestación al nacimiento menor o igual a 35 semanas y menores o igual a 2000g de peso al nacimiento, ingresados a la UCIN del HIMFG entre Febrero del 2004 y Mayo del 2005.
2. Identificar los factores de riesgo asociados a ROP.
3. Comparar las diferencias entre variables hemodinámicas y de intercambio gaseoso en RN con y sin ROP.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio retrospectivo, longitudinal de cohortes, en el que se analizaron los RNs vivos con edad de gestación menor o igual a 35 semanas y con peso menor o igual a 2000g al nacimiento, que ingresaron al Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de Febrero del 2004 a Mayo del 2005. Se realizó la primera exploración de fondo de ojo por el Servicio de Oftalmología del Hospital, según protocolo internacional, entre las 4 y 6 semanas de vida ó 31 a 33 semanas de edad de gestación corregida, con seguimiento cada 7-15 días hasta la vascularización completa, o bien tratamiento específico con la resolución del proceso. Para la exploración del fondo de ojo se utilizó el sistema de campo amplio RetCam 120, que consiste en una cámara digital portátil de alta resolución, que permite observar la retina con un ángulo de visión mayor al de la oftalmoscopia indirecta. RetCam 120 es la única cámara de campo amplio (de hasta 130°) diseñada por Massie Research Laboratories, Inc.¹⁹ para capturar imágenes de la retina de neonatos prematuros. Por su facilidad de manejo y su maniobrabilidad permite al usuario (oftalmólogo, neonatólogo o bien un colaborador entrenado) la toma de imágenes de alta calidad en muy poco tiempo y permite también que las imágenes almacenadas en soporte informático sean revisadas por uno o varios especialistas en cualquier momento o lugar, ya que el sistema RetCam realiza la conexión a una red informática estándar y envía vía correo electrónico las capturas. A diferencia del oftalmoscopio indirecto que no permite una documentación objetiva del caso por depender de la interpretación del examinador únicamente, el sistema RetCam proporciona al equipo médico la posibilidad de compartir experiencia en la resolución de un caso.

Se procedió con el siguiente protocolo de examen ocular:

1. Aplicación pupilar de una gota de tetracaína (Ponti) en ambos ojos y esperar un minuto.
2. Dilatación pupilar con una gota en cada ojo de midriático (ciclopentano al 0.2% + fenilefrina al 1% ó tropicamida al 0.5% + fenilefrina al 2.5%) durante 3 ocasiones en intervalos de 5 minutos.
3. Una vez cerciorados de la dilatación de al menos un 60%, aplicar nuevamente una gota de tetracaína (Ponti) en ambos ojos.
4. Se colocó el blefarostato Saber y gel oftálmico Genteal.
5. Se observó la retina con el sistema RetCam 120, manejado por el oftalmólogo.
6. Se registraron las anomalías y se anotó en el expediente del paciente.
7. Los pacientes con vasculatura completa o madura no se revisaron más. A los pacientes con ROP, riesgo de progresión y vasculatura inmadura de retina, se les dio seguimiento hasta presentar involución o necesidad de tratamiento.

De todos los niños explorados, se valoró en cada ojo la aparición de ROP, su estadio, área de involucro de la lesión (zonas I, II y III), presencia de enfermedad plus, extensión máxima, necesidad de tratamiento y secuelas en retina. Se utilizó la clasificación internacional de ROP (ICROP) para clasificar las lesiones. En todos los pacientes se analizaron diferentes antecedentes y parámetros clínicos que se han reportado en la literatura como factores de riesgo, como por ejemplo la edad de gestación, peso al nacer, tipo de parto (vaginal o cesárea), único o múltiple, corticoides prenatales, dosis de surfactante, transfusión de glóbulos rojos, días de oxigenoterapia, presión positiva continua en vía aérea, ventilación mecánica, antibioticoterapia, nutrición parenteral, duración de catéter, entre otros (Ver anexo), hasta que se reportó vascularización completa de la retina o hasta que la ROP no presentó

mayor progresión. Además, se analizaron algunos factores de riesgo específicos en los pacientes que ingresaron antes de los 3 días de vida, como la temperatura, presión arterial media (TAM), gasto urinario, hematocrito, saturación transcutánea de oxígeno (SO₂), y de las gasometrías: presión parcial de bióxido de carbono (PCO₂) y pH. Asimismo se analizó la duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y días de estancia hospitalaria.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

Todos los recién nacidos prematuros con edad de gestación al nacimiento menor o igual a 35 semanas y peso menor o igual a 2000g al nacimiento, que ingresen a la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre Febrero del 2004 y Mayo del 2005.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacimiento menor o igual a 33 semanas y peso menor a 2000g.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Recién nacidos que no tengan examen de fondo de ojo por haber fallecido antes de la primera exploración.
2. Recién nacidos con datos incompletos en los expedientes. Para la variabilidad de los parámetros hemodinámicos y de intercambio gaseoso durante su hospitalización, se excluyeron a los pacientes que habían ingresado con más de 3 días de vida, ya que el tratamiento recibido en el hospital de referencia se desconoce y puede interferir con los resultados.

DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES.

Variable dependiente:

- Retinopatía del prematuro: establecida por examen de fondo de ojo, estudio por medio del cual se visualiza la retina, órgano primariamente afectado por esta patología. Realizado por un oftalmólogo experto quién analizará la retina con un aparato de captura digital de imágenes.

Variables independientes generales:

- Sexo: masculino o femenino.
- Edad de gestación al nacimiento: establecida por fecha de última regla y por Ballard modificado en los que lo tenían. Reportada en semanas.
- Edad al ingreso: en días.
- Peso al nacimiento: en gramos.
- Bajo peso al nacimiento: percentila menor a 3 de peso al nacimiento según la curva de Babson y Benda actualizada por Fenton.²⁰
- Reanimación al nacimiento: presión positiva con bolsa y mascarilla (PPI), compresiones torácicas y medicamentos.
- Calificación de Apgar: < 6 al minuto ó < 3 a los 5 minutos.
- Vía de nacimiento: parto vaginal o cesárea.
- Complicaciones al nacimiento: trauma obstétrico, utilización de fórceps o aspiración de meconio.
- Nacimiento único, gemelar y trillizos o más.
- Calificación de SNAP al ingreso: índice de gravedad para unidades de cuidados intensivos neonatales.²¹
- Edad materna: se clasificó en alto riesgo si <18 años ó >35 años.
- Lugar de origen: DF, Estado de México o del interior de la república.
- Escolaridad materna: analfabeta, primaria, secundaria, preparatoria, estudios superiores o licenciatura.

- Enfermedades previas al embarazo: hipertensión arterial, diabetes mellitus u otras.
- Adicciones maternas: tabaquismo, alcoholismo, marihuana u otras.
- Número de gestación: primigesta o multigesta (3 ó más embarazos).
- Aborto previo.
- Patología materna durante el embarazo: preeclampsia, diabetes, amenaza de aborto, polihidramnios, oligohidramnios, infección de vías urinarias, vaginosis, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, rotura prematura de membranas >18 hrs. y corioamnionitis.
- Medicamentos prenatales: útero-inhibidores y esteroides prenatales (dexametasona, betametasona, hidrocortisona y número de dosis recibidas).
- Tamiz metabólico neonatal ampliado: normal o anormal.
- Potenciales auditivos evocados de tallo cerebral (PEACT): realizados en <3 meses y >3 meses (normal o hipoacusia moderada o más).
- Complicaciones neurológicas: hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV), hidrocefalia post-hemorragica, válvula de derivación ventrículo-peritoneal, crisis convulsivas, encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Complicaciones cardiológicas: presencia de cardiopatías congénitas, insuficiencia cardiaca, persistencia del conducto arterioso (PCA) (tratamiento quirúrgico o médico y número de dosis).
- Ventilación mecánica: días totales y modalidad ventilatoria.
- Administración de oxígeno suplementario: días totales.
- Complicaciones respiratorias: Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), Surfactante (tipo y dosis), displasia broncopulmonar (DBP), neumonía congénita, neumonía nosocomial, apneas, neumotórax y hemorragia pulmonar.
- Complicaciones infectológicas: sepsis con y sin microorganismo identificado, antibióticoterapia (tipo y días), catéter central (días totales), meningitis, endocarditis y aislamiento de *estafilococo coagulasa negativo* (ECON), *klebsiella*, *pseudomonas* y hongos.
- Enterocolitis necrosante: eventos y grado máximo mayor a II.

- Hiperbilirrubinemia indirecta: tratamiento y cifra máxima de bilirrubina indirecta.
- Colestasis: cifra máxima de bilirrubina directa.
- Alteraciones hidro-electrolíticas y metabólicas: hiperkalemia, hipokalemia, hipernatremia, hiponatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipermagnasemia, hipomagnasemia, hiperglucemia, hipoglucemia y acidosis metabólica.
- Insuficiencia Renal Aguda.
- Complicaciones hematológicas: anemia, transfusión de eritrocitos, trombocitosis y trombocitopenia.
- Procedimientos quirúrgicos mayores.
- Peso al egreso: percentila de peso al egreso menor a 3 para la edad corregida por medio de la curva de Babson y Benda actualizada por Fenton.
- Defunción: durante la hospitalización.
- Días de estancia en la UCIN y días de estancia intrahospitalaria.

En el subgrupo de pacientes con edad menor o igual a 3 días al ingreso, se registraron diariamente, desde su admisión y hasta el diagnóstico o no de ROP, todos los valores de:

- Presión arterial media (TAM).
- Saturación transcutánea de O₂ (SO₂).
- Presión parcial de bióxido de carbono (PCO₂).
- pH.
- Hematocrito (Hct).
- Temperatura máxima y mínima de cada día.

Definiciones conceptuales:

- Vítreo: sustancia transparente que ocupa la mayor parte del globo ocular. Se ubica entre el cristalino y la retina.

- Zona vascular: área de la retina con vasos arteriales y venosos. Es la zona en la que se ha desarrollado el tejido vascular que avanza desde el nervio óptico hacia la *ora serrata*.
- Zona avascular: parte de la retina que por su inmadurez aún no tiene vasos sanguíneos.
- Neoformación: tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular, y cuya proliferación es la base del problema fisiopatológico de la ROP.
- Cortocircuito arteriovenoso: (CCa-v) zona de unión de vasos arteriales y venosos. A mayor CCa-v, la ROP tiende a ser más grave.
- Disfunción retinal: Falta de capacidad de la retina para funcionar correctamente.
- Ridge*: área anatómica donde se produce el CCa-v y la proliferación de vasos de neoformación.
- Proliferación fibrovascular extrarretiniana: presencia de tejido vascular anormal fuera de la retina, hacia la cavidad vítrea.
- Compromiso foveal: cuando se compromete el centro visual.
- Estrabismo: es la desviación del eje visual o visión cruzada.
- Ambliopía: reducción de la visión por falta de estimulación visual adecuada durante el periodo crítico de desarrollo visual.
- Desprendimiento de retina crónico: desprendimiento de retina secundario a ROP, de más de 6 meses de evolución.
- Cirugía láser: procedimiento mediante el cual se aplica láser a la retina avascular en casos en que la evolución de la patología lo requiera. Debe ser realizado con un equipo especial para tal efecto (láser diodo 810nm) y por un oftalmólogo debidamente acreditado.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se utilizó una hoja de captura de datos (ver anexo) para cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La estadística se efectuó con el programa SPSS 13 para Windows, realizando inicialmente la estadística descriptiva general de las variables. Para el análisis comparativo de variables entre ambos grupos se empleó χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas, t-Student para medias, "U" de Mann-Whitney para medianas y t-Pitman para varianzas. Para los factores de riesgo se realizó un análisis univariado (OR, IC 95%) y las variables que resultaron significativas, se incluyeron en el análisis de regresión logística (OR, IC 95%). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO.

Febrero del 2004 a Mayo del 2005: Recolección de datos.

Mayo del 2005 a Diciembre 2005: Llenado de hojas de captura de datos.

Enero 2006: Análisis de resultados.

Febrero 2006: Revisión y escrito final.

RECURSOS HUMANOS

Investigador principal: Captura de datos, discusión, escrito final y trabajo de tesis.

Director y Asesor de tesis: Procesamiento y análisis de resultados, discusión, revisión de tesis y reporte final.

RECURSOS MATERIALES

Hojas de captura de datos.

Equipo de cómputo del servicio de neonatología y software para análisis estadístico.

RetCam 120 del departamento de Oftalmología.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Estudio que se debe realizar como tamizaje oftalmológico, a todo RN pretérmino con edad de gestación menor o igual a 35 semanas y con peso menor o igual a 2000g al nacimiento.

VI. RESULTADOS

En el periodo de estudio ingresaron 68 RNs con edad de gestación menor o igual a 35 semanas y menos de 2000g de peso al nacimiento. De estos, fallecieron 8 antes de la exploración del fondo de ojo y en 2 pacientes no se tiene registro del resultado del fondo de ojo, por lo que se excluyeron del análisis. Por lo tanto, la población de estudio fueron 58 pacientes para los factores de riesgo generales (figura 1 del anexo). Las características generales de la población se describen a continuación (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Características generales de la población (n=58).

Variables	Promedio	DE	Mediana	Rango
Peso al nacimiento	1375	293	1300	750-2000
Edad de gestación	31.1	2.2	31	26-35
Edad al ingreso	10.2	19.3	1	0-80
Días de ventilación	11	13.7	5	0-55
Días de O₂	24.5	17.4	21	0-75
Días de hospitalización	61.1	38.6	53	16-280

DE: desviación estándar; O₂: oxígeno.

Tabla 2. Características generales de la población (n=58).

Variables	n	%
Peso al nacer \leq1250g	23	39.6
Esteroides prenatales	20	34.4
Asfixia perinatal	10	17.2
PCA	27	46.5
HIV III ó IV	10	17.2
ECN	19	32.7
Sepsis comprobada	14	24.1
SDR	33	56.8
DBP	42	72.4
Muerte	4	6.8

PCA: persistencia del conducto arterioso; HIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolitis necrosante; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; DBP: displasia broncopulmonar.

No se presentó predominio absoluto de algún sexo, ya que fueron 30 RNs masculinos (51.7%), la edad de gestación promedio fue de 31.1 ± 2.2 semanas (rango 26-35), la mayoría entre 28.1 y 32 semanas (65.5%), con una edad al ingreso promedio de 10.2 ± 19.3 días (mediana 1; rango 0-80 días), con predominio de los menores de 3 días de vida (69%) al ingreso. El promedio de peso al nacimiento fue de 1375 ± 293 g (rango 750-2000), con predominio de los de 1000 a 1500g (60.3%). En 6 pacientes (10.3%) se presentó retraso en el crecimiento intrauterino caracterizado por peso menor a la percentila 3 según las nuevas curvas actualizadas de Babson y Benda (Fenton 2003).²⁰ El 28.6% de los pacientes ameritó reanimación avanzada al nacimiento con presión positiva con bolsa y mascarilla con O₂. No Hubo predominio en la vía de nacimiento, el 53% fueron vaginales. La mayoría fueron nacimientos únicos (93.1%). La frecuencia de asfixia con Apgar ≤ 6 al minuto fue del 24.5% y con apgar ≤ 3 a los 5 minutos de 2%. Trauma obstétrico se presentó en 6 pacientes (10.3%). La calificación de SNAP al ingreso promedio fue de 8.7 ± 7 (rango 0-29), la mayoría en el rango de <10 ó de bajo riesgo (62.3%). Edad materna de alto riesgo se presentó en el 15.5% de los casos, 3 menores de 18 años (5.2%) y 6 mayores de 35 años (10.3%). El 44.8% fueron nacidos en el DF, 46.6% en el Estado de México y 8.6% en otros estados de la República. No se refirieron antecedentes de patologías maternas previas al embarazo. El 12.1% tenía antecedente de tabaquismo materno. El 41.4% de las madres eran primigestas y el 34.4% multigestas (3 o más embarazos), 20.7% habían tenido un aborto previo. En cuanto a las patologías maternas durante el embarazo la más frecuente fue la infección de vías urinarias con el 46.6%, seguida de vaginosis en el 29.3%, de amenaza de aborto en el 19% y de rotura prematura de membranas en el 17.2%. El 8.6% de las madres recibió útero-inhibidores por amenaza de parto prematuro y el 34.5% recibió esteroides prenatales, de los cuales el más frecuentemente utilizado fue la betametasona en un 13.8%, con el esquema más utilizado de una dosis en el 12.1%. El tamiz metabólico ampliado se reportó normal en todos los pacientes. El estudio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEACT) antes de los 3 meses de edad se reportó normal sólo en el 29.4% y con hipoacusia mayor a moderada en el 41.2%. Para los mayores de 3 meses (control al egreso) los PEACT se reportaron normales en el 86% y la hipoacusia mayor a moderada fue en el

6.8%. De las complicaciones neurológicas la más frecuente fue la hemorragia intraventricular en el 36.2%, de las cuales el 19% fueron leves (grados I y II) y el 17.2% graves (grados III y IV). Se presentó hidrocefalia post-hemorrágica en el 15.5% y 8.6% necesitaron de la colocación de válvula ventrículo-peritoneal. Encefalopatía hipóxico-isquémica se presentó en 17.2%, crisis convulsivas en 12.1% y leucomalacia periventricular en el 5.2% de los pacientes. Persistencia del conducto arterioso se presentó en 46.5%, de los cuales el 22.4% recibió tratamiento conservador, 15.5% médico y 10.3% quirúrgico. Tres dosis de indometacina fue el esquema más utilizado de tratamiento en el 8.6%. El 70.7% de los pacientes recibió ventilación mecánica con un promedio de 11 ± 13.7 días (mediana 5; rango 0-55), siendo los grupos entre 1 y 7 días y los de más de 14 días los más frecuentes con el 29.3% en ambos casos. Casi todos los pacientes recibieron oxígeno suplementario (94.8%) con un promedio de 24.5 ± 17.4 días (mediana 21; rango 0-75), con predominio del grupo de más de 30 días de oxígeno (36.2%). De las complicaciones respiratorias se presentó síndrome dificultad respiratoria en el 56.8% con predominio de los grados I y II (34.5%). Recibieron surfactante el 29.3%, con predominio bovino en el 20.7%. El esquema más utilizado fue el de 3 dosis en el 12.1%. La displasia broncopulmonar fue la más frecuente de las respiratorias, con el 72.4% de los casos, seguido de apneas en el 44.8%, neumonía nosocomial 12.1% y neumonía congénita en el 8.6%. De las complicaciones infecciosas la sepsis sin microorganismo identificado fue la más frecuente con 87.9% y con microorganismo identificado en el 24.1%. Casi todos recibieron antibióticos (98.3%) con un promedio de 16.9 ± 11 días en general, de estos los B-lactámicos con el 98.3% y los aminoglucósidos con el 93.1% fueron los más utilizados con un promedio de 14.8 ± 8.6 y 9.8 ± 5.5 días respectivamente. El 43.1% requirió de vancomicina (5 ± 9.8), 13.3% de macrólidos (1.2 ± 3.5) y 10.3% de anfotericina B (1.2 ± 3.8). El 79.3% tuvo por lo menos un catéter central con un promedio de 14.5 ± 13.7 días. Meningitis se presentó en 3 pacientes (5.2%) y endocarditis en 1 paciente (1.7%). La bacteria más frecuentemente aislada en hemocultivos fue el *Staphylococcus epidermidis* en 17.2% y la sepsis por hongos se presentó en 2 pacientes (3.4%). Enterocolitis necrosante se presentó en 32.8%, la mayoría de las cuales fueron grado II (31%) y con predominio de un evento durante su estancia con el 29.3%. El

91.4% de los pacientes se mantuvo por lo menos un día en ayuno, con un promedio de 8.6 ± 7 días, de los cuales 87.9% recibieron nutrición parenteral con un promedio de 11.5 ± 10.4 días. La hiperbilirrubinemia indirecta se presentó en el 86.2% de los pacientes de los cuales todos requirieron de fototerapia y el 6.9% de exanguinotransfusión, con un promedio de bilirrubina total máxima de 9.8 ± 5.2 mg/dL. Colestasis se presentó en el 24.1% con un promedio de bilirrubina directa máxima de 5.7 ± 2.7 . De las alteraciones electrolíticas las más frecuentes fueron hiperkalemia (62.1%), hiponatremia (53.4%), hipocalcemia (43.1%), hipernatremia (36.2%) e hipokalemia (15.5%). Acidosis metabólica se presentó en 44.8% de los pacientes. La hiperglucemia con el 37.9% fue más frecuente que la hipoglucemia con el 13.8%. En 37.9% se presentó insuficiencia renal aguda. De las complicaciones hematológicas la anemia se presentó en el 89.7%, de los cuales se transfundieron el 87.9% con un promedio de número de transfusiones de 3.4 ± 3.3 . Trombocitopenia se encontró en 58.6% y trombocitosis en 5.2%. El 25.9% fue sometido a procedimientos quirúrgicos mayores. La mayoría egresó con un peso menor a la percentila 3 para la edad de gestación corregida (67.2%). Cuatro pacientes (6.9%) fallecieron durante la hospitalización posterior a la exploración del fondo de ojo. El promedio de días en la UCIN fue de 31.1 ± 20.7 días y el promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 61.1 ± 38.6 días (mediana 53; rango 16-280).

En las tablas 1, 2, 3 y 4 del anexo se muestran los datos generales de los pacientes con ROP y de los pacientes sin ROP.

De los 58 pacientes analizados, 18 (31%) tuvieron ROP (figura 1 del anexo), de los cuales 8 (13.8%) fueron estadio 1; 7 (12.1%) estadio 2; y 3 (5.2%) estadio 3. Cuatro pacientes (6.9%) se clasificaron con enfermedad preumbral, 2 (3.4%) sólo ameritaron vigilancia sin presentar progresión y 2 (3.4%) presentaron progresión a enfermedad umbral, por lo que requirieron de tratamiento con fotocoagulación con láser. Los 2 pacientes con enfermedad umbral y uno con preumbral tuvieron enfermedad plus (5.2%). En la tabla 3 se describe a los pacientes por grupos de peso al nacimiento y en las tablas 4 y 5 se describen los casos de los pacientes con ROP divididos por peso al

nacimiento en mayores y menores de 1251g, que es el peso de corte que se utiliza con mayor frecuencia en la literatura internacional.

Tabla 3. ROP por peso al nacimiento (n=58).

Peso	n total	ROP	
		n	%
<1000g	8	4	50
1001-1250g	15	6	40
>1250g	35	8	22.8

p= ns.

Tabla 4. Características generales de pacientes con ROP mayores a 1251g (n=35).

Peso	1900	1800	1640	1630	1440	1350	1300	1300
Sexo	Masc	Masc	Masc	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc
EG	33	33	32	32	30	29	30	34
Edad ingreso	1	11	66	27	2	79	0	3
Bilateral	si	si	si	no	si	si	si	si
Zona	III	III	III	III	II	III	III	III
Estadio	1	1	2	1	3	1	1	1
Plus	no	no	no	no	no	no	no	no
Tx	cons	cons	cons	cons	cons	cons	cons	cons
Defunción	no	no	no	no	no	no	no	no

EG: edad de gestación, Tx: tratamiento, cons: conservador, Masc: masculino, Fem: femenino.

Tabla 5. Características generales de los pacientes con ROP menores a 1251g (n=23).

Peso	1250	1230	1230	1160	1160	1050	1000	1000	1000	750
Sexo	Masc	Fem	Fem	Fem	Masc	Masc	Fem	Fem	Fem	Fem
EG	30	31	32	32	30	29	30	30	27	28
Edad ingreso	2	38	1	1	0	1	30	7	0	0
Bilateral	no	si	si	si	si	si	si	no	si	si
Zona	III	II	II	III	II	II	III	III	II	III
Estadio	1	2	2	2	2	3	2	1	3	2
Plus	no	si	no	no	no	si	no	no	si	no
Tx	cons	cons	cons	cons	cons	láser	cons	cons	láser	cons
Defunción	no	no	no	no	no	no	no	no	si*	no

EG: edad de gestación, Tx: tratamiento, cons: conservador, Masc: masculino, Fem: femenino

* Falleció post-egreso.

De los pacientes con ROP, 8 (44.4%) fueron mayores de 1251g de peso al nacimiento y 10 (55.5%) fueron menores. De estos, 3 (30%) fueron masculinos y 7 (70%) femeninos, con una edad de gestación al nacimiento de 29.9 ± 1.5 semanas y un peso al nacimiento promedio de 1083 ± 154 g. En el grupo de menores de 1251g se encontraron los pacientes con enfermedad plus y los 4 pacientes con ROP preumbral, 2 de los cuales progresaron a umbral y ameritaron tratamiento con láser.

El análisis univariado de todas las variables se presenta en la tabla 2 del anexo. Aquí en la tabla 6 presentamos las variables que fueron significativas y las que tuvieron una tendencia.

Tabla 6. Factores de riesgo para ROP. Variables con tendencia y significativas en el análisis univariado (n=58).

Variables	p	OR (IC 95%)
Originarios del DF	0.09	2.61 (0.83 - 8.21)
Primigesta	0.009	4.66 (1.41 - 15.35)
Oligohidramnios	0.08	7.8 (0.75 - 80.99)
Rotura prematura de membranas >18 h	0.05	4.5 (1.08 - 18.68)
Útero-inhibidores	0.02	11.14 (1.14 - 108.37)
VM >14 días	0.08	2.75 (0.83 - 9.05)
O₂ > 30 días	0.001	6.88 (2.01 - 23.55)
Neumonía nosocomial	0.02	7.3 (1.26 - 42.3)
Apneas	0.02	3.71 (1.14 - 12.03)
Anfotericina B	0.06	5.42 (0.89 - 32.99)
Infección por hongos	0.09	7.24 (0.52 - 388.8)
Más de 2 transfusiones de GRE	0.02	4.05 (1.11-14.79)

p<0.05. GRE: glóbulos rojos empaquetados. VM: ventilación mecánica.

Para el análisis de regresión logística o multivariado, se eliminaron todas las variables no significativas, además de los PEACT >3m moderados o más, por ser poco valorables ya que no todos los pacientes los tenían, y la DBP por ser más una consecuencia de la exposición prolongada a oxígeno. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Análisis multivariado de los factores de riesgo para ROP.

Variables	p	OR (IC 95%)
Primigesta	0.07	7.46 (0.83 - 67.04)
RPM >18h	0.07	10.32 (0.81 - 130.4)
Útero-inhibidores	0.08	17.42 (0.68 - 442.11)
O₂ > 30 días	0.01	49.83 (2.36 - 1048.55)
Neumonía nosocomial	0.03	16.35 (1.20 - 222.41)
Apneas	0.13	4.66 (0.62 - 34.78)
Más de 2 transfusiones de GRE	0.20	0.15 (0.008 - 2.75)

p<0.05. RPM: rotura prematura de membranas. GRE: glóbulos rojos empacquetados.

En el subgrupo de pacientes que ingresaron antes de los 3 días de vida se registraron todos los datos de algunas variables hemodinámicas y de intercambio gaseoso desde el ingreso y hasta el diagnóstico o no de ROP, o hasta que la ROP dejó de progresar, con la finalidad de realizar un análisis de varianzas. Esto se realizó con la prueba T de Pitman. En la tabla 8 se presentan los resultados de este análisis con promedios, desviación estándar, coeficiente de variabilidad, varianza y n de los valores analizados, así como su significancia.

Tabla 8. Comparativo de medias y varianzas en datos hemodinámicos y de intercambio gaseoso entre pacientes con y sin ROP.

Variable	ROP (n=10)			No ROP (n=29)			p*	p**
	n	Promedio ± DE	Varianza	n	Promedio ± DE	Varianza		
TAM	4472	46.2 ± 9.2	84.8	6986	44.6 ± 8.2	67.7	0.000	0.000
SO₂	4455	94.5 ± 3.8	14.8	6840	94.3 ± 3.5	12.5	0.002	0.000
PCO₂	1032	41.4 ± 8.8	77.6	1389	41.8 ± 10.6	114	0.32	0.000
pH	1032	7.362 ± 0.07	0.0051	1389	7.355 ± 0.09	0.0075	0.036	0.000
Hct	126	34.1 ± 7	49.1	222	36.3 ± 7.3	54.2	0.005	0.54
Temp.	878	36.9 ± 0.64	0.41	1290	36.9 ± 0.66	0.44	0.21	0.31

p<0.05, TAM: Presión arterial media, SO₂: Saturación de oxígeno, PCO₂: Presión parcial de bióxido de carbono, Hct: hematocrito, GU: gasto urinario, Temp.: temperatura, DE: desviación estándar, p*: t-Student para medias, p**: T-Pitman para varianzas.

La media y la variabilidad de la presión arterial media y la saturación de oxígeno fueron significativamente mayores en los RNs con ROP que en los RNs sin ROP. La media de PCO_2 no fue diferente pero la variabilidad fue mayor en los RNs sin ROP. La media y la variabilidad del pH fueron también mayores en el grupo de pacientes sin ROP. La media de Hct fue significativamente menor en los pacientes con ROP, pero la variabilidad no fue significativa. La temperatura no fue significativa ni en media ni en variabilidad.

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio contribuye al conocimiento de la frecuencia y las características de ROP en nuestro Hospital. A nuestro entender hasta el momento, es el único estudio en el país por el hecho de utilizar el sistema RetCam 120 para el diagnóstico de ROP. De hecho antes de este estudio no se conocían los datos de ROP en nuestro Hospital. Se han realizado varios estudios en cuanto a los factores de riesgo e incidencia de ROP a nivel internacional, pero el realizar comparaciones resulta difícil por los diferentes criterios de ingreso.

De las características generales de nuestros pacientes podemos decir que el promedio de peso y edad de gestación fue mayor que en lo reportado en la literatura de los países desarrollados. Esto puede reflejar que al ser nuestro hospital, un centro de referencia, los RNs pretérmino que ingresan generalmente son de mayor EG y peso al nacimiento. El promedio de días al ingreso fue de 10.2, lo cual dificulta el conocimiento de los manejos previos de estos RNs en los hospitales de referencia. Además, el mayor promedio de peso y edad de gestación se pueden deber a que nuestros criterios de ingreso fueron ampliados a 35 semanas y 2000g de peso, lo cual junto con una mayor sensibilidad de la RetCam 120 para el diagnóstico de ROP, pudo haber incrementado la detección en pacientes mayores. Tuvimos en total 23 RNs

(39.6%) menores de 1251g de peso, dentro de los cuales se presentaron los casos de ROP grave que ameritó tratamiento. En los pacientes mayores a 1250g se presentaron 8 casos de ROP, todos leves y de resolución espontánea. En general, sólo el 34.4% recibieron esteroides prenatales. Actualmente, esta cifra está incrementado en nuestra población, por lo que será interesante analizar si esto tiene un efecto protector al tener un mayor número de pacientes en un estudio posterior. Las complicaciones propias de los RNs prematuros no se presentaron en mayor frecuencia en nuestra población, como SDR, asfixia perinatal, PCA, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis o muerte. La DBP si presentó una frecuencia de hasta el 72.4% pero el promedio de días de oxígeno fue también alto (24.5 días).

La incidencia de ROP en nuestro hospital fue de 31% en pacientes menores de 35 semanas de gestación y 2000g de peso al nacimiento, con un 3.4% de los pacientes con ROP umbral y necesidad de tratamiento con láser. En el primer estudio multicéntrico de la incidencia de ROP (CRYO-ROP)⁷ realizado en 1987, se reportó una incidencia de 65.8% en menores de 1251g de peso al nacimiento. En el estudio más grande que se ha realizado de ROP en los últimos 15 años (ETROP),^{9,14} realizado en el 2002, se reportó una incidencia del 68% en menores de 1251g de peso. Pero a pesar de que la incidencia general fue similar, se reportó una mayor incidencia de ROP en zona I. Durante el periodo de nuestro estudio ingresaron 23 menores de 1251g de peso al nacer, de los cuales 10 (43.4%) presentaron ROP, ninguno en zona I. La incidencia de ROP preumbral entre los pacientes con ROP en nuestro estudio fue del 22.2%, en comparación con 36.9% en el estudio ETROP y 27.1% en el estudio CRYO-ROP. En un estudio retrospectivo realizado entre 1989-1997, la incidencia de ROP se reportó en 34% en los menores de 1251g. En Oxford en 1997, la incidencia de ROP fue de 57.2%. Un estudio realizado en un sólo centro hospitalario reportó una incidencia de 36.1% y tasas de ROP preumbral y umbral mucho menores a las reportadas en ETROP y CRYO-ROP.^{1,3} Estas incidencias menores se pueden deber a que la muestra de pacientes es mucho menor y menos representativa que en los estudios multicéntricos ETROP y CRYO-ROP, así como porque en varios de estos

estudios los pacientes no tuvieron un seguimiento adecuado durante la hospitalización ni posterior al egreso y por la baja incidencia de pacientes menores a 750g, que en nuestro caso no tuvimos ninguno. Estudios recientes en Europa y Australia sugieren una disminución en la incidencia de ROP. Darlow en Australia y Nueva Zelanda²² reportó una incidencia de 21.5% en menores de 29 semanas de gestación, Maheshwari en India refiere 27%, Haugen en Noruega reportó una incidencia del 10%, Bassiouny en Oman reportó incidencia de 34%, Lappi en Finlandia del 27.3% y Smith en Australia del 16%. Hussain et al demostraron una disminución significativa en incidencia y gravedad en menores de 1251g de peso al nacer (34% en <1251g y de 46% en <1000g), aproximadamente la mitad de lo reportado en CRYO-ROP.²³ En un estudio realizado en Singapur en el 2001, se reportó una incidencia de ROP de 29.2% con 8% de pacientes con ROP grave y necesidad de tratamiento, resultados muy semejantes a los nuestros.²³ Nair en Oman reporta en el 2003 una incidencia del 25.4%²⁴ y Gupta en la India en el 2004²⁵ la reporta del 21.7%, ambos estudios con una n de población similar a la nuestra (59 y 60 pacientes, respectivamente).

Los dos factores de riesgo más implicados en la literatura internacional para el desarrollo de ROP, son la edad de gestación y el peso al nacimiento, los cuales en nuestro estudio no fueron significativos. La frecuencia fue mayor a menor edad de gestación pero esto no resultó estadísticamente significativo, esto probablemente por el tamaño de la muestra o por el tipo de población que manejamos al ser un hospital de referencia. Continuamos manejando pacientes de mayor edad de gestación y peso al nacer, que desarrollan ROP. Un paciente tenía 34 semanas de gestación y otro paciente era de 1900g de peso. Ambos ingresaron en los primeros días de vida a nuestro hospital pero no desarrollaron ROP grave. De los 18 pacientes con ROP, 7 (39%) ingresaron después de los 3 días de vida y 11 (61%) antes, lo que refleja que nuestra calidad de hospital de referencia dificulta el conocimiento de los manejos previos de estos RNs, lo cual podría influir para la prevención y diagnóstico oportuno de ROP. Los pacientes con ROP umbral y que ameritaron tratamiento con láser se encontraron en el grupo de menores de 1251g de peso al nacer y los pacientes mayores no presentaron progresión de la enfermedad. Por esto

era importante conocer nuestros factores de riesgo y así mejorar los manejos que condicionan con mayor frecuencia al desarrollo de ROP.

En la literatura internacional se reportan varios factores de riesgo como significativos para ROP. Bassiouny et al (1996) reportaron a la menor edad de gestación y peso al nacer, apnea, transfusión sanguínea, ventilación mecánica, acidosis metabólica, nutrición parenteral total, hemorragia intraventricular y sepsis como asociadas al desarrollo de ROP. Smith et al (1995) reportaron a los días ventilación, gestación múltiple y al sexo femenino. Shohat et al (1983) refieren a la apnea que requiere presión positiva, nutrición parenteral prolongada, transfusión sanguínea y a los episodios de hipoxemia e hipercarbia como de riesgo. Hussain et al (1999) encontraron sólo a la edad de gestación y los días de oxígeno como factores predictivos. Higgins (1998) reportó que los de menor peso al nacer y menor edad de gestación, con SDR, DBP y PCA, y que no recibieron esteroides prenatales eran de más riesgo para desarrollar ROP estadio 2 ó más.²³ En su estudio la utilización de betametasona prenatal jugó un papel muy importante en reducir la gravedad de ROP (OR 0.14; CI 0.02 – 0.93), nosotros no lo encontramos como significativo debido a que no tuvimos datos suficientes, ya que en varios casos las madres desconocen de la aplicación o no de los mismos, y por ser un hospital de referencia no contamos con los expedientes gineco-obstétricos. En el estudio de Singapur encontraron como factores significativos a la menor edad de gestación, menor peso al nacer, SDR, utilización de surfactante, fuga aérea, hipotensión, PCA, sepsis con microorganismo identificado, hemorragia intraventricular, crisis convulsivas, DBP, mayor duración de oxígeno, ventilación mecánica y CPAP.²³ En el estudio de Nair los factores de riesgo significativos fueron la nutrición parenteral y la sepsis con microorganismo identificado. La incidencia y la gravedad se relacionaron inversamente con peso y edad de gestación.²⁴ En el estudio de Gupta el menor peso se relacionó con mayor incidencia y gravedad de ROP y la edad de gestación con mayor incidencia pero no con mayor gravedad. Los factores de riesgo significativamente asociados fueron la sepsis, administración de O₂ y apneas.²⁵ Un estudio realizado por Karna¹⁰ en Michigan EUA, reportó asociación significativa con ROP a la edad de gestación, duración de ventilación y administración tardía de esteroides post-natales para manejo

de DBP. Nosotros actualmente hemos disminuido el uso y la dosis de esteroides postnatales para el manejo de DBP, por lo que no la incluimos como variable.

En nuestro estudio, el análisis univariado reportó como significativas para desarrollo de ROP el ser producto de la primera gesta con un riesgo de 4.6 veces más, lo cual contrasta con otro reporte en el que se asoció más frecuentemente a la multiparidad ³. Esto puede estar relacionado con la presencia de preeclampsia, que es más frecuente en las primegestas y no es detectada adecuadamente en nuestra población. Esto fue reportado como un factor de riesgo en otro estudio ²³, pero en el nuestro no fue significativo probablemente por la población que manejamos en la cual los antecedentes ginecobstétricos no son obtenidos completos o con gran confiabilidad. La rotura prematura de membranas y la administración de útero-inhibidores a la madre también se asociaron, con riesgo de 4.5 y 11 veces, respectivamente. Esto ha sido reportado por otros autores ^{22,23} y puede ser secundario a un mayor estrés intrauterino condicionado por estos factores, con cambios en la oxigenación fetal y probablemente aumento de en la generación de radicales libres. La administración de oxígeno por más de 30 días, la displasia broncopulmonar y las apneas también fueron significativas, con riesgos de 6.8, 10.2 y 3.7 veces más, respectivamente. Esto muy probablemente por la mayor necesidad y prolongación de manejo con oxígeno en los pacientes con estas patologías. Esta relación entre oxígeno y ROP se ha reportado en muchos otros estudios, la mayoría de los cuales concluyen que la $SO_2 >93\%$ ^{2,11} incrementa el riesgo de ROP grave y la necesidad de tratamiento. Al igual que en nuestro estudio, estos reportan mayor incidencia de complicaciones pulmonares como displasia broncopulmonar. La neumonía nosocomial fue también significativa lo cual puede estar relacionado con el proceso infeccioso y la liberación de factores proinflamatorios y radicales libres que afecten la angiogénesis normal a nivel retiniano. Esto ha sido reportado también por otros autores como infecciones nosocomiales en general. ^{23,24,25} Por último el haber recibido más de 2 transfusiones de eritrocitos también resultó significativo con un riesgo de 4 veces más para presentar ROP. Lo cual concuerda con reportes de Crooke ²⁶ y de Englert ²⁷. Un estudio por Brooks²⁸ en 1999, no encontró relación con el

número de transfusiones a pesar de que el grupo con más ROP tenían más anemia. A pesar de que algunos estudios han reportado a la infección por candida²⁹ como de riesgo para desarrollo de ROP, en nuestro estudio sólo se encontró a la infección por hongos y a la utilización de anfotericina B con tendencia a ser significativos, probablemente por la n de RNs pretérmino incluidos.

Al realizar el análisis de regresión logística encontramos como significativos a la administración de oxígeno por más de 30 días y a la neumonía nosocomial. Ambos factores se reportan con frecuencia en la literatura internacional^{1,2,11,23,24,25}, ya que como sabemos la administración de oxígeno causa fluctuaciones importantes en la PO₂ y los procesos infecciosos la liberación de sustancias inflamatorias, ambos causantes de alteraciones a nivel de la vasculatura capilar y causantes de ROP. La asociación entre O₂ y ROP es conocida desde hace mucho tiempo y se ha reportado en varios estudios, entre los más importantes se encuentran los siguientes: Bancalari y cols. en 1987¹ determinaron si la monitorización continua de la PO₂Tc podía reducir la incidencia de ROP. No encontraron un efecto protector de la monitorización continua contra intermitente, excepto en los RN con peso entre 1100 y 1300g. En los menores de 1000g, la gravedad de la ROP incrementó en los recién nacidos con PO₂Tc mayor a 80 mmHg en las primeras 1-2 semanas de vida. Tin y cols.¹³ realizaron un estudio retrospectivo para comparar la incidencia de ROP entre dos centros con diferentes guías para mantener SO₂, encontraron una menor incidencia de ROP en los que la SO₂ permaneció entre 70% y 90%, contra los de 88% a 98%. A pesar de esto, no existen estudios controlados y aleatorizados que demuestren el rango óptimo de SO₂ ó PO₂ en los RN para disminuir la incidencia de ROP. Un meta-análisis de Askie y Henderson-Smart en el 2000¹ de 5 estudios aleatorizados en recién nacidos prematuros en los que se administró O₂ ambiente para lograr una PO₂ de mayor o menor rango, no logró determinar el rango óptimo de PO₂ en prematuros¹. Otros estudios que buscaban el efecto del retiro tardío contra temprano de O₂, así como el efecto del retiro abrupto o gradual del mismo, no han demostrado diferencias¹. A pesar de esto, continúa un gran interés en el papel del O₂ en la ROP. Las fluctuaciones frecuentes en la mediciones de O₂

transcutáneo en las primeras 2 semanas de vida se han asociado con una mayor incidencia de ROP por Cunningham en el 2000 ¹.

En cuanto a la variabilidad de parámetros hemodinámicos y de intercambio gaseoso, encontramos como antecedente, varios estudios que han demostrado que la fluctuación en SO_2 o la exposición a hipoxia e hiperoxia alternantes, causa retinopatía más grave.^{11,13,18,30} Nosotros encontramos, interesantemente, que el promedio y la variabilidad de la tensión arterial media y de la saturación de oxígeno, fueron significativamente mayores en los pacientes con ROP, lo cual nos indica que el control estricto con monitorización continua de estas fluctuaciones puede ser muy importante para prevenir o disminuir la progresión de la enfermedad, al evitar realizar cambios bruscos en la infusión de aminos y al tener un control estricto de la TA, así como evitar las aspiraciones, a veces rutinarias, en las que se utiliza oxígeno con FiO_2 al 100%, con la intención de recuperar rápidamente al paciente, lo que puede condicionar que las presiones parciales de oxígeno (PO_2) lleguen a niveles extremadamente altos y sea imposible detectarlos por oximetría de pulso. La herramienta más importante actualmente es el control estricto del oxígeno. Chow et al¹⁶ demostraron que es posible reducir dramáticamente la ROP, manteniendo estrictamente la SO_2 en menos de 93%. El rango inferior no se conoce aún, pero algunos reportan al 85% como normal ¹¹, sin repercusiones a largo plazo. No encontramos reportada en la literatura a la variabilidad en TAM como factor de riesgo para ROP, por lo que esta es una aportación de nuestro estudio. Se encontró también mayor variabilidad en valores gasométricos de PCO_2 y pH en los pacientes sin ROP, con una media significativamente menor de pH, pero no de PCO_2 . Esto es difícil de explicar, pero puede reflejar la gravedad de los pacientes en nuestra población estudiada, además de que actualmente en nuestra unidad utilizamos a la hipercapnia permisiva como estrategia ventilatoria y generalmente no pasamos el límite superior de PCO_2 de 55 mmHg, salvo en circunstancias especiales y que el pH no disminuya <7.25. En estudios animales, la hipercapnia se ha asociado con incremento en la angiogénesis retiniana. El mecanismo de acción parece estar relacionado ya sea por la inhibición de la respuesta vasoconstrictora normal de la retina, y en consecuencia el incremento del flujo sanguíneo retiniano por vasodilatación, o por disminución en el pH. Un estudio retrospectivo (Bauer, 1981) en menores

de 1000g, demostró que la PCO_2 era una importante variable para predecir el desarrollo de ROP. Otro estudio pequeño de Mariani en 1998, de hipercapnia permisiva en prematuros, no demostró diferencia en la incidencia de ROP entre pacientes con PCO_2 de 45 a 55 mmHg contra pacientes con rangos menores.¹ También interesantemente, encontramos que el promedio de Hct fue significativamente menor en los pacientes con ROP, aunque no hubo diferencias significativas en la variabilidad. Esto demuestra como factores de riesgo importantes a la anemia y al número de transfusiones para corregir la misma, lo cual se especula puede estar relacionado con la transfusión de hemoglobina adulta, la cual tiene menor afinidad por el O_2 que la hemoglobina fetal, lo que produce mayor liberación de O_2 a nivel de la retina ^{1,3,26}.

A pesar de que se conoce que el oxígeno es un factor de riesgo para el desarrollo de ROP, no somos capaces aún de controlar esta enfermedad, lo que refleja la etiología multifactorial que tiene la ROP, la influencia de muchos otros factores clínicos sigue siendo desconocida. Estamos actualmente, o estaremos en un futuro próximo, en una etapa en la que tengamos un conocimiento profundo y satisfactorio de la enfermedad, lo que puede ser el primer paso para prevenirla. Esto es muy importante actualmente porque parece haber una nueva epidemia de ROP secundaria al incremento de la supervivencia de RNs pretérmino con peso extremadamente bajo para la edad de gestación en países en desarrollo, en especial en Latinoamérica, en donde se reportan aproximadamente 50,000 casos nuevos de pacientes con ceguera por ROP al año. Eso puede ser también secundario al poco interés que en ocasiones existe, por realizar tamizaje oftalmológico al egreso de estos RNs o, lamentablemente, por el poco conocimiento y sensibilidad hacia la prevención e identificación tempranas de esta enfermedad. Queda aún mucho por establecer en cuanto a factores de riesgo en nuestros pacientes, ya que la población de estudio es aún pequeña, por lo que la meta es continuar captando pacientes hasta poder tener una muestra que sea más representativa y así poder lograr una prevención y tratamiento oportunos de esta enfermedad.

VIII. ANEXO

Figura 1. Resultados de frecuencia de ROP.

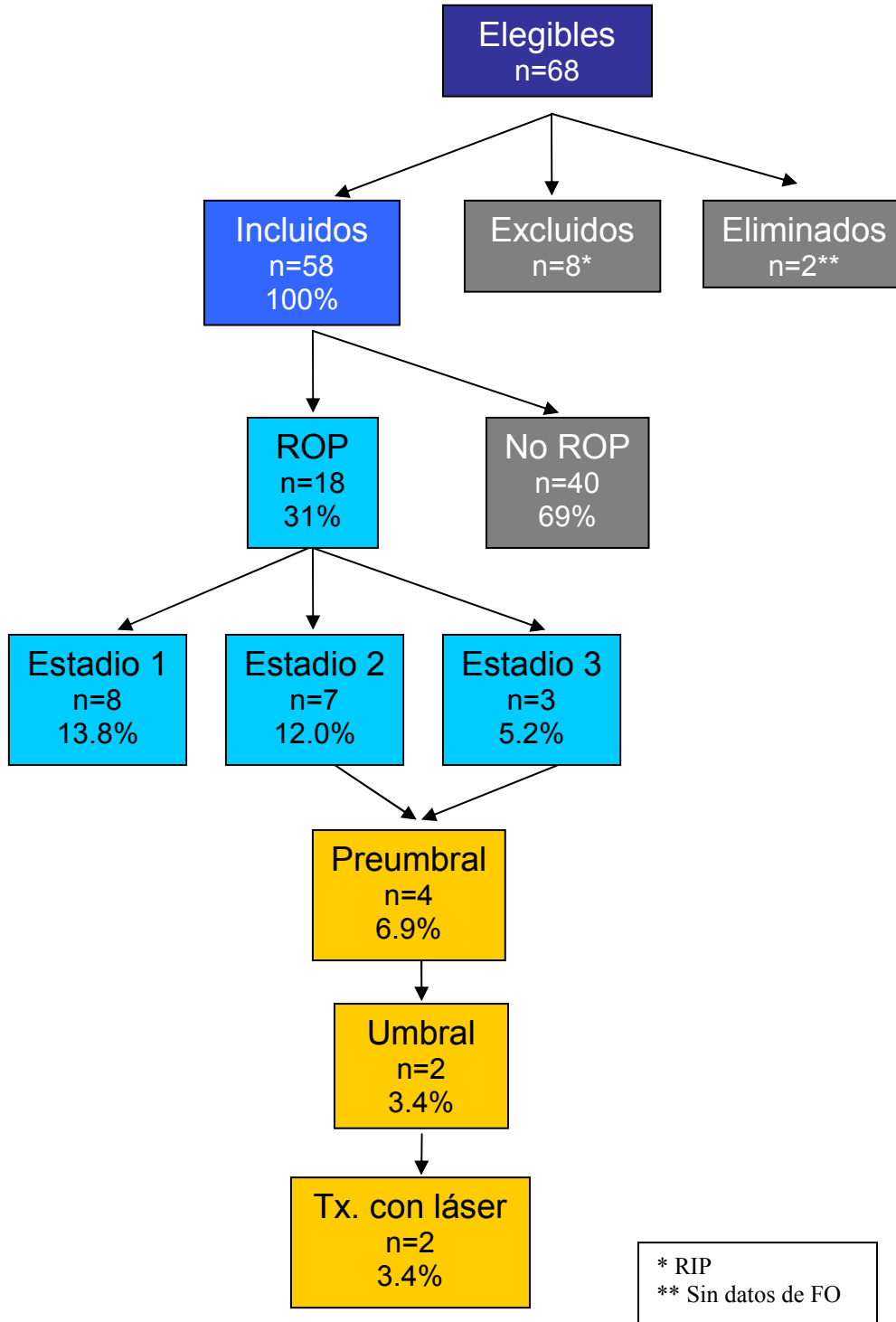


Tabla 1. Comparación de frecuencias de los pacientes con ROP y sin ROP.

Variable	ROP (n=18) n (%)	NO ROP (n=40) n (%)	p
Sexo masculino	9 (50)	21 (52.5)	0.86
Edad de gestación <28 semanas	1 (5.6)	2 (5)	1.00
Edad de gestación de 28.1 a 32 semanas	14 (77.8)	24 (60)	0.24
Edad de gestación mayor a 32 semanas	3 (16.7)	14 (35)	0.21
Edad al ingreso <24hrs	5 (27.8)	14 (35)	0.76
Edad al ingreso entre 25 y 72hrs	6 (33.3)	15 (37.5)	0.76
Edad al ingreso entre 73hrs y 7 días	1 (5.6)	1 (2.5)	0.52
Edad al ingreso mayor a 7 días	6 (33.3)	10 (25)	0.51
Peso al nacimiento <1000g	1 (5.6)	2 (5)	1.00
Peso al nacimiento entre 1000 y 1500g	13 (72.2)	22 (55)	0.25
Peso al nacimiento >1500g	4 (22.2)	16 (40)	0.24
Bajo peso al nacimiento	1(5.6)	5 (12.5)	0.65
Reanimación al nacimiento	7 (38.9)	9 (23.7)	0.23
Apgar al minuto <6	6 (35.3)	6 (18.8)	0.20
Apgar a los 5 minutos <3	1 (5.9)	0	0.28
Parto vaginal	9 (50)	22 (55)	0.72
Tabaquismo	2 (11.1)	5 (12.5)	1.00
Primigesta	12 (66.7)	12 (30)	0.009
Oligohidramnios	3 (16.7)	1 (2.5)	0.08
Infección de vías urinarias	6 (33.3)	21 (52.5)	0.17
Vaginosis	7 (38.9)	10 (25)	0.28
Rotura prematura de membranas >18h	6 (33)	4 (10)	0.05
Útero-inhibidores	4 (22.2)	1 (2.5)	0.02
Esteroides prenatales	6 (33.3)	14 (35)	0.90
Hemorragia intraventricular	7 (38.9)	14 (35)	0.77
HIV grado III	2 (11.1)	6 (15)	1.00
HIV grado IV	0 (0)	2 (5)	1.00
Leucomalacia periventricular	1 (5.6)	2 (5)	1.00
Encefalopatía hipóxico-isquémica	3 (16.7)	7 (17.5)	1.00
PCA	9 (50)	18 (45)	0.72
VM	14 (77.8)	27 (67.5)	0.54
O ₂	18 (100)	37 (92.5)	1.00
O ₂ de 1-7 días	2 (11.1)	4 (10)	1.00
O ₂ de 8-14 días	2 (11.1)	9 (22.5)	0.47
O ₂ de 15-30 días	2 (11.1)	15 (37.5)	0.61
O₂ > 30 días	12 (66.7)	9 (22.5)	0.001
SDR	12 (66.7)	21 (52.5)	0.31
DBP	17 (94.4)	25 (62.5)	0.01
Neumonía congénita	1 (5.6)	4 (10)	1.00
Neumonía nosocomial	5 (27.8)	2 (5)	0.02
Apneas	12 (66.7)	14 (35)	0.02
Sepsis sin microorganismo identificado	16 (88.9)	35 (87.5)	1.00
Sepsis con microorganismo identificado	4 (22.2)	10 (25)	1.00
Anfotericina B	4 (22.2)	2 (5)	0.06
Hongos	2 (11.1)	0 (0)	0.09
Enterocolitis necrosante	5 (27.8)	14 (35)	0.76
ECN grado II	5 (27.8)	13 (32.5)	0.77

Hiperbilirrubinemia	15 (83.3)	35 (87.5)	0.69
Colestasis	3 (16.7)	11 (27.5)	0.51
Anemia	17 (94.4)	35 (87.5)	0.65
Más de 2 transfusiones de eritrocitos	12 (75)	17 (42.5)	0.02
Trombocitopenia	11 (61.1)	23 (57.5)	0.79
Defunción	1 (5.6)	3 (7.5)	1.00

PEACT: Potenciales Auditivos Evocados de Tallo Cerebral, PCA: persistencia del conducto arterioso, VM: ventilación mecánica, HIV: hemorragia intraventricular, O₂: oxígeno, DBP: displasia broncopulmonar, SDR: síndrome de dificultad respiratoria, ECN: enterocolitis necrosante.

Tabla 2. Análisis univariado de factores de riesgo.

Variable	p	OR (IC)
Sexo masculino	0.86	0.90 (0.29 - 2.75)
Edad de gestación <28 semanas	1.00	1.11 (0.09 - 13.18)
Edad de gestación de 28.1 a 32 semanas	0.24	2.33 (0.65 - 8.38)
Edad de gestación mayor a 32 semanas	0.21	0.37 (0.09 - 1.50)
Edad al ingreso <24hrs	0.76	0.71 (0.21 - 2.41)
Edad al ingreso entre 25 y 72hrs	0.76	0.83 (0.25 - 2.68)
Edad al ingreso entre 73hrs y 7 días	0.52	2.29 (0.13 - 38.86)
Edad al ingreso mayor a 7 días	0.51	1.50 (0.44 - 5.04)
Peso al nacimiento <1000g	1.00	1.11 (0.09 - 13.18)
Peso al nacimiento entre 1000 y 1500g	0.25	2.12 (0.63 - 7.09)
Peso al nacimiento >1500g	0.24	0.42 (0.11 - 1.53)
Bajo peso al nacimiento	0.65	0.41 (0.04 - 3.80)
Reanimación al nacimiento	0.23	2.05 (0.61 - 6.85)
Apgar al minuto <6	0.20	2.36 (0.62 - 8.96)
Apgar a los 5 minutos <3	0.28	3.8 (0.18 - 235.8)
Parto vaginal	0.72	0.81 (0.26 - 2.49)
Tabaquismo	1.00	0.87 (0.15 - 5.00)
Alcoholismo	1.00	1.05 (0.02 - 21.30)
Marihuana	1.00	1.05 (0.02 - 21.30)
Primigesta	0.009	4.66 (1.41 - 15.35)
Oligohidramnios	0.08	7.80 (0.75 - 80.99)
Infección de vías urinarias	0.17	0.45 (0.14 - 1.44)
Vaginosis	0.28	1.90 (0.58 - 6.26)
Rotura prematura de membranas >18 hrs.	0.05	4.50 (1.08 - 18.68)
Corioamnionitis	0.24	4.56 (0.22 - 275.15)
Útero-inhibidores	0.02	11.14 (1.14 - 108.37)
Esteroides prenatales	0.90	0.92 (0.28 - 3.00)
PEACT >3m moderado o más	0.03	10.3 (0.86 - 524.75)
Hemorragia intraventricular	0.77	1.18 (0.37 - 3.72)
HIV grado III	1.00	0.70 (0.12 - 3.90)
HIV grado IV	1.00	0.68 (0.01 - 9.24)
Leucomalacia periventricular	1.00	1.11 (0.09 - 13.18)
Encefalopatía hipóxico-isquémica	1.00	0.94 (0.21 - 4.15)
PCA	0.72	1.22 (0.40 - 3.72)
Ventilación mecánica	0.54	1.68 (0.46 - 6.14)
Oxígeno suplementario	1.00	2.00 (0.18 - 103.6)

O ₂ de 1-7 días	1.00	1.12 (0.18 - 6.78)
O ₂ de 8-14 días	0.47	0.43 (0.08 - 2.23)
O ₂ de 15-30 días	0.61	0.20 (0.04 - 1.03)
O₂ > 30 días	0.001	6.88 (2.01 - 23.55)
SDR	0.31	1.81 (0.56 - 5.77)
DBP	0.01	10.20 (1.22 - 84.63)
Neumonía congénita	1.00	0.52 (0.05 - 5.10)
Neumonía nosocomial	0.02	7.30 (1.26 - 42.3)
Apneas	0.02	3.71 (1.14 - 12.03)
Sepsis sin microorganismo identificado	1.00	1.14 (0.20 - 6.53)
Sepsis con microorganismo identificado	1.00	0.85 (0.22 - 3.21)
Anfotericina B	0.06	5.42 (0.89 - 32.99)
Hongos	0.09	7.24 (0.52 - 388.8)
Enterocolitis necrosante	0.76	0.71 (0.21 - 2.41)
1 evento	1.00	0.89 (0.26 - 3.08)
2 eventos	1.00	0.68 (0.01 - 9.24)
3 o más eventos	0.54	2.16 (0.03 - 173.4)
ECN grado II	0.77	0.79 (0.23 - 2.72)
Hiperbilirrubinemia	0.69	0.71 (0.15 - 3.37)
Colestasis	0.51	0.52 (0.12 - 2.18)
Anemia	0.65	2.42 (0.26 - 22.44)
Más de 2 transfusiones de eritrocitos	0.02	4.05 (1.11 - 14.7)
Trombocitopenia	0.79	1.16 (0.37 - 3.61)
Defunción	1.00	0.72 (0.07 - 7.49)

PEACT: Potenciales Auditivos Evocados de Tallo Cerebral, PCA: persistencia del conducto arterioso, VM: ventilación mecánica, HIV: hemorragia intraventricular, O₂: oxígeno, DBP: displasia broncopulmonar, SDR: síndrome de dificultad respiratoria, ECN: enterocolitis necrosante.

Tabla 3. Comparación de promedios y desviaciones estándar entre pacientes con y sin ROP.

VARIABLE	ROP	No ROP	p
	(promedio ± DE) n=18	(promedio ± DE) n=40	
Edad gestacional al nacimiento	30.7 ± 2	31.3 ± 2.36	0.39
Peso al nacimiento	1288 ± 301	1414 ± 285	0.13
Días de oxígeno	36.3 ± 20.7	19.3 ± 12.7	0.000
Días de antibiótico	20.6 ± 14.2	15.2 ± 8.9	0.08
Número de transfusiones	5.3 ± 4.1	2.7 ± 2.6	0.006
Días de UCIN	39.3 ± 29.1	29.5 ± 19.8	0.13
Días de estancia intrahospitalaria	81.6 ± 56	51.8 ± 23	0.006

p<0.05. T-Student.

Tabla 4. Comparación de medianas y rangos entre pacientes con y sin ROP.

VARIABLE	ROP mediana (rango) n=18	No ROP mediana (rango) n=40	p
SNAP	5 (1-23)	7 (0-29)	0.7
Días ventilación mecánica	13.5 (0-55)	4.5 (0-35)	0.09
Días catéter	11 (0-60)	13 (0-36)	0.76
Días de ayuno	7.5 (0-30)	7.5 (0-28)	0.63
Días de nutrición parenteral	11.5 (0-57)	9 (0-38)	0.82

p<0.05. U-Mann Whitney.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Ashima Madan y William Good. Retinopathy of prematurity in Avery's Diseases of the Newborn. 8ª edición. 2005. Elsevier Saunders. 101: 1539-1555.
2. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. J Perinatol Feb 2006; 26 (2): 1-5.
3. Dale L. Phelps. Retinopathy of Prematurity: History, Classification and Pathophysiology. NeoReviews Julio 2001; 2 (7): e153-166.
4. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1130-1134.
5. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-999.
6. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. Pediatr Clin N Am 2003; 50: 77-87.
7. Palmer EA, Flynn J, Hardy R. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1991; 98: 1628-1640.
8. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1998; 338: 1572-1576.
9. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Pediatrics 2005; 116: 15-23.
10. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of Prematurity and risk factors: a prospective cohort study. BMC Pediatrics 2005, 5: 18-25.

11. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of Prematurity and oxygen therapy: A changing relationship. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62 (1): 48-61.
12. Saugstad OD. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol* 2005; 25: S45-S49.
13. Tin W, Milligan WA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F106-F110.
14. Early treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. Revised indications for the treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* Dec 2003; 121: 1684-96.
15. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatrics Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* Sept 2001; 108: 809-11.
16. Chow L, Wright K, Sola A. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? *Pediatrics* Feb 2003; 111; 2: 339-345.
17. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year Outcome following threshold retinopathy of prematurity. Final Results from the multicenter trial CRYO-ROP. *Arch Ophthalmol* 2005;123: 311-318.
18. The STOP-ROP multicenter study group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold Retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* Feb 2000; 105; 2: 295-310.
19. Roth D, Morales D, Feuer W, Hess D, Johnson R, Flynn J. Screening for Retinopathy of Prematurity employing the RetCam 120. *Arch Ophthalmol* Feb 2001; 119: 268-272.

20. Tanis Fenton. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics* 2003; 3: 13-23.
21. Richardson D, Gray J, McCormick M, Workman K, Goldmann D. Score for Neonatal Acute Physiology: A physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* March 1993, 91; 3: 617-623.
22. Darlow B, Hutchinson J, Henderson-Smart D, Donoghue D, Simpson J, Evans N. Prenatal Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* April 2005; 115; 4: 990-996.
23. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-78.
24. Nair PM, Ganesh A, Mitra S, Ganguly S. Retinopathy of prematurity in VLBW and extreme LBW babies. *Indian J Pediatr* 2003; 70 (4): 303-306.
25. Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity – Risk factors. *Indian J Pediatr* 2004; 71 (10): 887-892.
26. Crooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Ped* 1993; 152 (10): 833-836.
27. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M, The effect of anemia on Retinopathy of Prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21:21-26.
28. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Jonhson M, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective randomized study. *Pediatrics* 1999; 104 (3): 514-518.
29. Grunauer N, Sanz I, Castanera S, Vidal J, González R. Retinopatía del Prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr* 2003; 58 (5): 471-7.

30. HOPE-ROP Multicenter Group. Retinopathy of Prematurity Outcome in Infants with Prethreshold Retinopathy of Prematurity and Oxygen Saturation >94% in Room Air: The High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2002; 110 (3): 540-544.