



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología**

**“RETINOPATÍA DEL PREMATURO, PREVALENCIA Y FACTORES
ASOCIADOS”**

T E S I S

Para Obtener El Título De:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. KARINA PEREZ SOTO

DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DRA. MARIA OLGA LETICIA ECHANIZ AVILES

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D. F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Subdirección De Neonatología

DR RUBÉN TLAPANCO BARBA
DIRECCIÓN MÉDICA

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

DR MARÍA OLGA LETICIA ECHANIZ ÁVILES
DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Universo de Dios, por nuevos amaneceres y oportunidades

Gracias Familia por su apoyo de estos años en formación

Gracias Amigos por los momentos de alegría y empatía

Gracias a los niños y esos pequeños ángeles que ayudaron a nuestra formación

Gracias a los maestros pacientes, a la Dra. Leticia Echaniz por el apoyo en esta tesis

INDICE

Resumen.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Marco Teórico.....	6
Objetivo.....	14
Hipótesis.....	14
Justificación.....	14
Diseño de Estudio.....	15
Metodología.....	15
Definición operacional de las variables.....	18
Resultado.....	26
Discusión.....	27
Tablas y anexos.....	29
Bibliografía.....	33

RESUMEN

La retinopatía del prematuro es una anomalía del desarrollo de la retina y del vítreo que ocurre en niños prematuros. Se debe a una angiogénesis anormal, en la que los vasos sanguíneos retinianos dejan de crecer y desarrollarse normalmente en recién nacidos prematuros, lo que a veces conduce a trastornos visuales graves y ceguera. La enfermedad se asocia con las tasas de supervivencia y con la gravedad del proceso sistémico y se ve influida por estos factores. Su gravedad es variable y se clasifica mediante un examen detallado del fondo de ojo con oftalmoscopia *indirecta*.

El uso del oxígeno se introdujo en la práctica neonatal en ausencia de estudios de distribución aleatoria. La dosis no se cuantificó bien y así continúa en algunos lugares. Además, los niveles de oxigenación del recién nacido no se midieron sistemáticamente hasta que pudo disponerse de análisis para los gases en sangre arterial, muestras capilares, presión parcial de oxígeno (PO₂) y, monitorización de la saturación de oxígeno (SaO₂) con oximetría de pulso (SpO₂). Sin embargo, es uno de los tratamientos que se emplean con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), muchas veces sin límites o controles. La relación entre prematuridad, oxígeno y retinopatía del prematuro la historia de este proceso y sus interrelaciones sigue evolucionando. Nuestro objetivo consiste en determinar la prevalencia de la retinopatía del prematuro así como los factores asociados en sala de UCIN y UCIREN de nuestro Hospital.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico mediante la revisión de 340 expedientes de pacientes ingresados en el servicio de UCIN y UCIREN de enero del 2007 a enero del 2008, de los cuales 96 expedientes contaban con criterios de inclusión, de estos, 23 tuvieron diagnóstico de Retinopatía del Prematuro. Para el análisis bivariado de las variables de tipo cualitativo nominal se empleó Chi cuadrada y OR para definir la fuerza de asociación y para la comparación de medias de las variables cuantitativas t Student.

Resultados. Se realizó la revisión de 340 expedientes correspondientes a todos los ingresos de recién nacidos prematuros menores de 1500 g y menores de 32 semanas durante el período de 2007-2008. De estos solo 96 casos reunieron los criterios y de estos 23 (24%) cursaron con algún grado de retinopatía y 73 (76 %) no la presentaron.

En cuanto a las características generales de la población de neonatos con Retinopatía se trató de prematuros en quienes predominó el género masculino ($p=0.031$) sin diferencias en cuanto al Apgar al minuto y a los 5 minutos, y en quienes predominó la vía de nacimiento a través de cesárea (73.9%). Se muestran los eventos asociados a la ROP y se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de días de ventilación, número de episodios de hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnea. El único evento que no predominó fue la acidosis. 23 pacientes (24%) presentaron algún grado de retinopatía. El grado I predominó en 19.8% de los casos siguiendo el grado II y III en el 2.1 % respectivamente.

Los factores que predominaron en la población con ROP y que muestran OR significativos son: apneas, ventilación mecánica, hiperoxemia, hipercapnea, y esteroides postnatales.

Otros factores como sepsis, acidosis, hipoxemia, otras fases de ventilación, uso de indometacina, surfactante profiláctico, transfusiones y exanguinotransfusión no se asociaron a ROP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La retinopatía del recién nacido prematuro alcanza una incidencia que oscila entre los 24 y 50% en los menores de 1500g. En los últimos años con el equipamiento cada vez más complejo de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, la sobrevivencia de los recién nacidos de extremadamente bajo peso ha aumentado considerablemente incrementando del número de niños con retinopatía en muchos lugares del mundo. Los porcentajes han mejorado como sigue:

- 1950 supervivencia del 8%
- 1980 supervivencia del 35%
- 1999 supervivencia del 90%

2. MARCO TEORICO.

2.1. SINTESIS DEL PROYECTO.

Con el objetivo de evaluar la prevalencia y factores asociados de retinopatía del prematuro (ROP) en nuestra Institución se llevó a cabo un estudio de casos y controles de los prematuros menores de 1500 gramos y menores a 32 semanas de gestación ingresados al servicio de UCIN y UCIREN durante el último año. Se revisó 340 expedientes clínicos de enero 2007 a enero del 2008 de pacientes prematuros registrando su evaluación oftalmológica a los 28 días de vida y su seguimiento subsecuente así como peso, edad gestacional y otros factores como el número de días con oxígeno, días ventilación mecánica, exposición a hiperoxemia, hipercapnea, acidosis, apnea, sepsis, nutrición parenteral, entre otros.

Se determinó la prevalencia y frecuencia de exposición a los diversos factores de ambos grupos, con la finalidad de caracterizar el comportamiento de la ROP en nuestra institución.

2.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

La Retinopatía del Prematuro, descrita por primera vez por Terry en 1942 y denominada anteriormente como Fibroplasia Retrolental (1); y definida como una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente al recién nacido pretérmino de muy bajo peso < 1500 gramos y de acuerdo a su severidad puede provocar daño visual severo (2).

Se han presentado dos epidemias de niños ciegos, la primera en los años 50' en E. U dejando hasta 7000 niños ciegos, durante la misma década Campbell la asocia al uso de oxígeno. En 1951 el Dr. Heath lo define como Retinopatía de la prematurez. Con los avances de la tecnología y el incremento de la sobrevida en los prematuros una segunda epidemia se presentó entre 1970 y 1980, para este mismo año se define como Retinopatía del prematuro. (2,35)

A partir de los años 50' la sobrevida en prematuros menores de 1000 gramos se ha incrementado, siendo del 8%; para 1980 la sobrevida se incrementa al 35% y para 1999 hasta el 90%. (35)

La incidencia de retinopatía del prematuro será entonces inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional, reportándose del 24 al 50% para los menores de 1500 gramos, y del 90% para los menores de 750 gramos.

En los países desarrollados, se reporta para menores de 1500 gramos y menores de 30 semanas de gestación una incidencia del 16 al 56%, para los países en desarrollo va del 21.7% al 71.2%, tal vez porque en los primeros se realiza diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, y analítico de Enero 2000 a junio del 2007 en INPer, por el Dr. Martínez y cols del servicio de seguimiento pediátrico, donde se incluyeron a pretérminos con peso menor o igual a 1000 gramos, con ciertas variables maternas y neonatales, en el seguimiento se realizó exploración oftalmológica de fondo de ojo, agudeza visual y exploración para errores de refracción. Dentro de los resultados estuvieron los siguientes; se revisaron 139 expedientes dentro de estos 34 pacientes presentaron retinopatía en algún grado (24.4%), de estos el 79% fueron grado I. en el análisis de antecedentes maternos fueron significativos para la presentación de ROP, la eclampsia, el síndrome de Hellp y diabetes materna. Los días de ventilación mecánica y la administración de oxígeno se

encontraron diferencia estadísticamente significativa con una P 0.001. los factores de riesgo para ROP que mostraron diferencias significativamente mayores fueron apneas con un OR de .2 (IC 95% 1.2 – 71.3; P 0.01), acidosis con un OR de 4.1 (IC 95% 1.7 – 10; P 0.001), hipercarbia con un OR de 4.01 (IC 95% 1.6 – 9.6; P 0.001), exanguineotransfusión con un OR de 4.2 (IC 95% 3.1 – 5.7; P 0.01), PCA con OR de 2.6 (IC 95% 1.2 – 5.8; P 0.01), hipoxia con OR de 3.0 (IC 95% 1.2 – 7.5; P 0.01), enterocolitis necrozante con un OR de 2.2 (IC 95% 1.01-5; P 0.01), y persistencia de conducto arterioso con OR de 2.6 (IC 95% 1.2-5.8; P 0.01).

En relación a la miopía, astigmatismo hipermetrópico o miópico no hubo diferencias significativas entre el grupo con o sin retinopatía, así como en el uso de lentes correctoras y tampoco se observó diferencias significativas para la presentación de estrabismo entre ambos grupos. (36)

Clasificación:

La clasificación internacional del prematuro surge luego de la reunión de 23 expertos de 11 países en el año de 1984 a 1987. Se revisó en el año 2005 donde se introducen otros conceptos mencionados adelante sin modificar la clasificación inicial.

A. Localización

Se dividió la retina en 3 zonas circulares, concéntricas y centradas alrededor del nervio óptico.

- Zona I o Polo Posterior: es un círculo que tiene en su centro la papila óptica, y su radio es igual al doble de la distancia papila-mácula.
- Zona II o Retina Periférica: el radio que la determina va desde donde termina la zona I hasta la Ora serrata (límite periférico de la retina en el ojo) del lado nasal.
- Zona III o Extrema Periferia: zona de retina periférica temporal en media luna que queda entre la zona II y al Ora Serrata temporal (última zona en vascularizarse).

B. Extensión.

Se expresa en horas de reloj que estén ocupados por la enfermedad.

C. Severidad

Según estadio evolutivo (severidad):

0 – vascularización incompleta sin Retinopatía

I – Línea de demarcación: línea en donde los vasos normales y anormales se encuentran.

II – Loma o Cordón: pliegue interretinal (elevación sobre la retina resultando del crecimiento anormal de los vasos).

III – Proliferación fibrovascular extrarretinal: pliegue con proliferación extrarretinal fibrovascular (elevación que se extiende hacia el vítreo)

IV – Desprendimiento de retina subtotal tracción periférico (parcial)

IV a Sin llegar a la mácula

IV llega a la mácula

V – Desprendimiento de retina total

Enfermedad Plus

Incompetencia vascular progresiva. Agrava los grados II y III al agregarse la alteración de los vasos de la zona I y pueden ser clasificados en 4 grados:

1. Dilatación venosa
2. Tortuosidad leve
3. Tortuosidad moderada a severa
4. Tortuosidad severa con dilatación arterial y venosa, con hemorragias periféricas en retina y turbidez vítrea.

Hoy se habla de dos etapas en la evolución de la enfermedad ROP:

1. Fase de actividad; ROP agudo: Grado I, II y III, enfermedad plus. “umbral de Tratamiento”. Grado 3 con 5 horas de reloj continuo u 8 horas discontinuas, más enfermedad plus. Aquí el estudio colaborativo Cryo-ROP demostró que el 50% de los niños librados a su evolución desarrollaban desprendimiento de retina y ceguera. Es el momento en que aplicando el tratamiento adecuado se disminuyen mala evolución.
2. Fase de inactividad; ROP cicatrizal: grados IV a, IVb y V con secuelas de regresión.

En el año 2005 se publica una revisión de esta clasificación, en la cual se hacen ciertas modificaciones entre las que se encuentran:

- El concepto de ROP más dañina usualmente observada en niños de muy bajo peso al nacer: Retinopatía posterior agresiva.
- La descripción de un nivel intermedio de dilatación vascular

(Enfermedad Pre-Plus), que se marca como dilatación y tortuosidad del polo posterior de los vasos.

ENFERMEDAD PRE-PLUS. Espectro de ROP activa indicada por la dilatación anormal y tortuosidad del polo posterior de los vasos. Es la forma más severa de esta alteración vascular. Este reporte define la enfermedad pre-plus como una anomalía vascular en el polo posterior más tortuosidad de arterias y mayor dilatación venosa de lo normal.

RETINOPATIA AGRESIVA POSTERIOR. Poco común, rápidamente progresiva, severa y se designa como AP-ROP. Si no se trata usualmente progresa a estadio V. la característica de este tipo de retinopatía es la localización posterior, referida anteriormente como RO tipo II o enfermedad Rush. Es observada comúnmente en la zona I pero puede ocurrir en la zona I posterior. Otra característica es que no progresa a los clásicos estadios (35)

Imitando la situación clínica, en animales recién nacidos (considerados modelos animales de estudio adecuados, por con una vasculatura similar al recién nacido pretérmino a las 24 semanas de edad gestacional) expuestos a hiperoxia (>80% de oxígeno inspirado), resultando en la oclusión de desarrollo de vasos de la retina y si el oxígeno alto persistía entonces los vasos eran cerrados de manera irreparable. (3)

Con la mejora en el cuidado neonatal en 1970, la ceguera llegó a ser menos común en preterminos con peso al nacer entre 1000 g – 1500 g, pero ocurría en el 7 a 8% de los menores de 1 000 g (neonatos de extremadamente bajo peso al nacer) (1).

El estudio de Mordechai realizado durante 3 años (enero 1,1977 a diciembre 31, 1980), realizando mediciones de PaO₂, tiempo de exposición de oxígeno, y niveles de PaCo₂, el número de pacientes fue de 171 recién nacidos pretérmino con peso al nacer de 501g a 1,500g en la UCIN, encontrando una incidencia del 64% al 67% en los recién nacidos con peso entre 501g y 1,000g, en los de 1,000g a 1,250g la incidencia fue de 30% a 44%, y entre los 1,251y 1,500g la incidencia fue de alrededor del 15% al 25% (4).

Naveed reporta en su estudio realizado del 01de julio de 1989 al 30 de junio de 1997 en neonatos de 22 a 36 semanas de gestación, y con peso 650g y 1850g , con una incidencia del 21.3% (202/950) para cualquier estadio de retinopatía; y de 4.6% (44/950) para estadio 3 o mayores. Concluyendo que la incidencia y severidad de la retinopatía han disminuido significativamente gracias a la era del tratamiento con surfactante, solo la edad gestacional y los

días con oxígeno suplementario se asociaron significativamente con el desarrollo de retinopatía (5).

Se estimó la incidencia de retinopatía del prematuro en el estudio ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) comparados con reportes del estudio de CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity); participaron 6998 neonatos de los 26 centros de los E.U, con peso menor de 1250g y entre las 27 y 32 semanas de edad gestacional, encontrando una incidencia del 68% entre los neonatos con peso menor de 1,251g; la incidencia fue similar en ambos grupos. Entre los neonatos con retinopatía, el estadio más severo fue del 36.9% en los neonatos del estudio ETROP y del 27.1% en los neonatos del estudio CRYO-ROP (6).

Modelos animales con Retinopatía, sugieren que el oxígeno está involucrado en el desarrollo de la vasculatura de la retina, probablemente relacionado con factores angiogénicos (7); posteriormente se identificó como factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) (8), el cual tiene un importante papel en la proliferación, y formación de vasos sanguíneos (9,10). Con esto se acepta la teoría de que el desarrollo de la retina normal está bajo el control de VEGF inducido por una hipoxia "fisiológica" (11). La duración de la terapia con oxígeno se ha asociado con el desarrollo de retinopatía del prematuro (12,13), Además de que la hiperoxia se ha identificado también como factor de riesgo en el pasado (14), no se ha identificado como un factor de riesgo independiente en estudios recientes (15).

Entre otros factores de riesgo relacionados, se menciona que la presencia de hipocarbía (16) o hipercarbía incrementan la incidencia de Retinopatía del Prematuro. Otros estudios no han encontrado relación entre los niveles de CO₂ y el desarrollo de Retinopatía (19). Pero la combinación entre hipercarbía e hiperoxia incrementan la severidad de la enfermedad (20). El CO₂ afecta la vasculatura de la retina causando dilatación, con incremento del flujo sanguíneo en la retina (21), produciéndose menor VEGF. Esto puede dañar el proceso normal de la vascularización de la retina.

La transfusión sanguínea se menciona incrementa el riesgo de Retinopatía del prematuro en diferentes estudios (22,23), así como el uso de eritropoyetina; sugiriendo un efecto de la liberación de oxígeno a los tejidos o a través del incremento del hierro, conocido como oxidante.

El uso de esteroides prenatales parece ser protector para el desarrollo de Retinopatía del Prematuro, sin embargo el uso postnatal de esteroides para la

enfermedad pulmonar ha sido reportado como efecto contrario (24); se asocia cuando se han utilizado esteroides por mas de 3 semanas postnatal (25).

Los niveles de vitamina E en Plasma son bajos en el neonato pretérmino (26) y se sugiere que sus propiedades antioxidantes pueden tener efecto protector en el desarrollo de la retina por su efecto antioxidante, reduciendo la incidencia y severidad de la Retinopatía del Prematuro, pero esto aún es controversial.

Entre otros factores de riesgo asociados se encuentra el uso de indometacina, (inhibidor de la prostaglandina sintetasa) para el tratamiento del conducto arterioso; en modelos animales se ha mostrado que el tromboxano induce muerte de células endoteliales de la retina, con incremento en la vasoconstricción contribuyendo a la degeneración microvascular en modelos con retinopatía (26). Sin embargo en estudios para el tratamiento de conducto arterioso y uso de indometacina no se ve alterada la incidencia de Retinopatía del Prematuro.

Niveles bajos del Factor de Crecimiento de la insulina (IGF-1), recientemente se ha asociado con el desarrollo de Retinopatía del Prematuro, reportándose aún con niveles normales de VEGF (27).

Se reporta que el uso de surfactante incrementa la incidencia de Retinopatía del Prematuro, pero no incrementa la incidencia en casos de Retinopatía severa (28). En dos estudios se reporta que el uso de surfactante reduce la incidencia de Retinopatía severa (28,29).

En el estudio de CryoROP Americana, la raza se ha asociado como factor de riesgo, encontrando que la raza negra tiene menor riesgo de desarrollar Retinopatía severa, a comparación de la raza blanca (30). Comparado con el estudio de Reino Unido, la raza Asiática tuvo mayor riesgo que la raza blanca (31).

Factores genéticos, como la enfermedad de Norrie, vitreoretinopatía exudativa familiar ligada cromosoma X produce cambios vasculares en la periferia de la retina similares a los observados en la Retinopatía del Prematuro. En neonatos con Retinopatía severa se ha encontrado incremento en la prevalencia de la Enfermedad de Norrie (32), encontrándose recientemente una prevalencia del 3% relacionada con ROP.

En el estudio de Mordechai, se encontraron como factores de riesgo

fuertemente asociados a la Retinopatía Del Prematuro, la presencia de apneas, uso prolongado de nutrición parenteral, número de transfusiones, episodios de hipoxemia e hipercarbia, y la hipocarbía (32).

En el estudio de McGregor, participaron 15 de 30 centros, donde se compararon a 136 pacientes del estudio HOPE-ROP (Hi Oxygen Percentage in retinopathy of prematurity) con 229 pacientes del estudio STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Prematurity) con el objetivo de determinar la frecuencia de progresión de la retinopatía basándose en el porcentaje de saturación mediante oximetría de pulso $\geq 94\%$. En el estudio de HOPE-ROP la progresión de la retinopatía fue del 25% comparado con un 46% de los infantes del STOP-ROP. La edad gestacional la raza, la edad postmenstrual, y el diagnóstico de enfermedad plus fueron controlados por análisis de regresión logística mostrando que en los infantes del HOPE-ROP la progresión de la retinopatía fue menor que en el STOP-ROP con un odds ratio de 0.607, y un intervalo de confianza del 0.359 – 1.026. (33)

En el año 2002, en un estudio realizado por Sun en pacientes pretérmino ≤ 1500 gramos se reporta una incidencia de 53% para enfermedad pulmonar crónica, y 29% para desarrollo de retinopatía estadio 3 y 4, con sobrevivencia del 76% ; ambas relacionadas con saturación por arriba del 95% determinadas por oximetría de pulso ($P < 0.0001$). (34)

Anderson et al, 2002 reporta en pacientes con peso ≤ 1500 gramos y mayores a dos semanas de vida con saturación $\geq 95\%$ una incidencia de ROP de 2.4% ($P < 0.001$). (34)

Chow et al, en 2003 con un grupo de estudio entre 500 a 1500 gramos con saturación de oxígeno alta entre el 90 y 98% reporta un sobrevivencia del 81% con una incidencia de retinopatía estadio 3 y 4 del 12.5% ($P < 0.01$). (34)

2.3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de retinopatía del recién nacido prematuro en los menores de 1500 g y menores de 32 semanas de gestación en el INPer

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ROP en la población de estudio

2.4 HIPOTESIS

En la población de estudio hasta el 28% presentarán algún grado de retinopatía.

2.5. JUSTIFICACION.

Consideramos importante caracterizar el comportamiento clínico y factores asociados de una entidad como lo es la Retinopatía del Prematuro en nuestra Institución.

Por otro lado, en nuestro país la incidencia reportada de ROP es de 23%, por lo que tendríamos alrededor de 29 niños con algún grado de retinopatía al año.

Se reconoce fundamental la detección precoz de la retinopatía en etapas tempranas puesto que uno de los grados de severidad (etapa III) ha tenido evolución muy favorable con el uso de crioterapia o fotocoagulación con láser.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO.

3.1. TIPO DE INVESTIGACION

OBSERVACIONAL

3.2 TIPOS DE DISEÑOS.

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

3.3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

ANALITICO
LONGITUDINAL
RETROSPECTIVO

4. METODOLOGIA.

4.1. LUGAR Y DURACION

4.2. UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Universo.-. Recién nacidos prematuros ingresados a UCIN-UCIREN durante el periodo de estudio.

Unidades de Observación: Recién nacidos prematuros <32 semanas y < 1500g diagnosticados con algún grado de Retinopatía y controles pareados por edad gestacional y peso.

Métodos de muestreo: consecutivo no aleatorio

Metodología

A cada niño independientemente de la presencia de alguna patología se le efectuó exploración oftalmológica al mes de vida. El examen oftalmológico fue siempre efectuado por un mismo médico oftalmólogo. La evaluación oftalmológica fue realizada mediante oftalmoscopia binocular indirecta, después de efectuar dilatación pupilar máxima con una solución constituida por midrasil 0.5%, colocando una gota en cada ojo, sesenta y treinta minutos antes del examen.

Tamaño de la muestra: se empleo el paquete estadístico EPISTAT versión 1989 en su apartado correspondiente a cálculo de tamaño de la muestra, la cual fue de 44 casos por grupo, con estimación de la proporción de una población con un valor alfa de 0.05 y un valor beta .10 (la frecuencia reportada de ROP en población de RNPT menores de 1500g es de 28.2% en el estudio de Bancalari y cols). (2)

4.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Recién nacidos ingresados a UCIN-UCIREN durante el período de estudio
- Diagnóstico de ROP cualquier grado
- Controles pareados por edad gestacional y peso

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Expedientes incompletos

4.4. VARIABLES EN ESTUDIO.

VARIABLES DEPENDIENTES

Retinopatía del prematuro en sus diversos grados

VARIABLES DE CONTROL

Edad Gestacional

Peso

Días de ventilación

Género

Apgar

Vía de nacimiento

Tipo de ventilación

No episodios con hiperoxemia

No episodios con hipoxemia

No episodios con hipercapnea

Acidosis

Apneas

Exanguineotransfusion

Sepsis

Esteroides postnatales

Surfactante

Indometacina

Nutrición Parenteral

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

EDAD GESTACIONAL

Definición conceptual .- Se toma en cuenta la fecha de última menstruación (FUM) si es confiable y cuando no, se consideró Ballard para los menores de 30 semanas y para los mayores Capurro y si la diferencia era mayor a 2 semanas con respecto a la FUM se consideraron estas dos últimas.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: Cuantitativo

PESO

Definición conceptual: valoración en gramos de la masa corporal del neonato.

Definición operacional: El peso se determinará mediante las mediciones de rutina por personal debidamente estandarizado dentro de una báscula previamente calibrada dentro de las primeras dos horas de vida.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: Cuantitativa en gramos.

APGAR

Definición conceptual: Es un examen rápido que se realiza al primero y quinto minuto independientemente después del nacimiento del bebé para determinar su condición física al nacimiento.

Definición operacional: se evalúan cinco categorías, frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, reflejo de irritabilidad, coloración. Y se da una puntuación de 2,1 o 0 a cada variable. Sumando una puntuación que va de 0 a 10 medido al minuto y los 5 minutos de vida.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Ordinal

GÉNERO

Definición conceptual: característica fenotípica que diferencia al hombre de la mujer

Definición operacional: se asignará por el observador al momento del nacimiento.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (masculino o femenino)

TIPO DE VENTILACIÓN

Definición conceptual: Fase I de ventilación: se recomienda iniciar cámara cefálica en pacientes con presencia de taquipnea y requerimiento de oxígeno por arriba del 40% aumentando hasta el 80%, en caso de incremento del Silverman-Andersen o gasometría con hipoxemia y normocarbica se recomienda pasar a FASE II de ventilación la cual se recomienda iniciar con presión de 5 cm de H₂O y FiO₂ de 50% hasta el 80% en caso de hipercarbica persistente o sobredistensión pulmonar, hipoxemia o apneas se requiere pase a FASE III la cual es un tipo de ventilación que se inicia en todo paciente con datos de dificultad respiratoria que es incapaz de mantener una PaO₂ mayor de 35 mmHg (arterializada) o de 50 mmHg (arterial) o somatometría de pulso por arriba del 86%.

Definición operacional: Administración de cámara cefálica en caso de Fase I de ventilación, o el uso de CPAP nasal o ventilación nasofaríngea en caso de Fase II de ventilación y Fase III de ventilación con administración de VAFO o de VMCS mediante cánula endotraqueal en todo paciente con datos de dificultad respiratoria que es incapaz de mantener una PaO₂ mayor de 35 mmHg (arterializada) o de 50 mmHg (arterial) o somatometría de pulso por arriba

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente).

ESTEROIDES POSTNATALES

Definición conceptual: derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno que se compone de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, también de 4 anillos fusionados de carbono que poseen diversos grupos funcionales y tienen partes hidrofílicas e hidrofóbicas. Tienen una vida media relativamente largas (cortisol de 8 a 12 horas; la prednisona 12 a 36 horas, la dexametasona de 36 a 72 horas). La terapia con altas dosis de dexametasona o prednisona han producido reducción rápida en los requisitos de O₂ y de parámetros del ventilador.

Definición operacional: Se utilizan en el paciente pretermino para minimizar los requerimientos de oxígeno además del daño pulmonar crónico. Se pueden utilizar dos esquemas: de Carlo y Holliday, iniciándose 72 horas previa a la extubación, con dosis de reducción subsecuentes .

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)

SURFACTANTE

Definición conceptual: Compleja mezcla de lípidos y proteínas que reducen las fuerzas de colapso alveolar, manteniendo un volumen alveolar al momento de la espiración y mantiene la superficie alveolar libre de líquido. Con aplicación a los prematuros menor de 32 semanas de edad gestacional y peso menor de 1,250 gramos.

Definición operacional: Intubación a pacientes pretermino menor de 32 semanas de edad gestacional y peso menor de 1500 gramos; antes de los 30 minutos de vida, conectar la jeringa con el surfactante a la cánula con puerto, con administración lo más rápido posible evitando regurgitación, cianosis, desaturación o reflejo vagal.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: nominal (presenta o ausente)

INDOMETACINA

Definición conceptual: La indometacina es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo derivado indol metilado relacionado con el diclofenaco, que inhibe la producción de prostaglandina utilizado como terapia coadyuvante para prevenir la hemorragia intraventricular y la persistencia de conducto arterioso en el recién nacido pretermino.

Definición operacional: Terapia complementaria en pacientes a quienes se les ha aplicado surfactante de rescate, la dosis de inicio es de 200mcgkgd, con dos dosis posteriores de 100mcgkgd al segundo y tercer día.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: nominal (presente o ausente)

NUTRICIÓN PARENTERAL

Definición conceptual: método desarrollado para suministrar por via intravenosa los sustratos energéticos y nutricios en un paciente cuya función gastrointestinal esta afectado debido a condiciones clinicopatológicas, malformaciones o inmadurez.

Definición operacional: sustrato energético y nutricio, administrado a través de un acceso venoso periférico o uno central debido a condiciones clínico patológicas, malformaciones o inmadurez

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)

EXANGUINEO-TRANSFUSIÓN

Definición conceptual: sustitución total o parcial de la sangre de un paciente por otra.

Definición conceptual: técnica utilizada por intercambio de 2 volemias o isovolumetrico para mantener los niveles de bilirrubina sanguínea por debajo de los niveles de neurotoxicidad.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Nominal (presente o ausente)

VÍA DE NACIMIENTO

Definición conceptual: vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

Definición operacional: vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal (parto, cesárea)

APNEAS

Definición conceptual: Ausencia de esfuerzo respiratorio por 20 segundos o menos o cuando se acompaña de palidez, bradicardia o desaturaciones

Definición operacional: Apoyado con oxímetro de pulso colocado al neonato se valora ausencia de esfuerzo respiratorio por 20 segundo o menos o cuando se acompaña de palidez, bradicardia o desaturaciones

Tipo de variable: cuanlitativa

Escala de medición: Nominal (presente o ausente).

ACIDOSIS METABÓLICA

Definición conceptual: se define como un $\text{ph} < 7.25$ en la presencia de un CO_2 normal y un déficit de bases > 5 .

Definición operacional: se valora con toma de una gasometría capilarizada con obtención de valores de $\text{ph} < 7.25$ en la presencia de un CO_2 normal y un déficit de bases > 5 .

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (ausente o presente)

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Definición conceptual: se define como un $\text{ph} < 7.25$ en la presencia de un $\text{CO}_2 > 55$.

Definición operacional: se valora con toma de una gasometría capilarizada con obtención de valores de $\text{ph} < 7.25$ en la presencia de un $\text{CO}_2 > 55$.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (ausente o presente)

HIPEROXEMIA

Definición conceptual: se define como en la presencia de un $\text{O}_2 > 60$, con ph normal y Co_2 normal.

Definición operacional: se valora con toma de una gasometría capilarizada con obtención de valores de ph normal en la presencia de un $\text{O}_2 > 60$.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (ausente o presente)

Se analizó también el promedio de eventos con hiperoxemia y se analizò mediante t student

HIPOXEMIA

Definición conceptual: se define como en la presencia de un $O_2 < 35$, con ph normal y Co_2 normal en gasometría capilarizada.

Definición operacional: se valora con toma de una gasometría capilarizada con obtención de valores de ph normal en la presencia de un $O_2 < 35$.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (ausente o presente)

HIPERCAPNIA

Definición conceptual: se define como en la presencia de un $CO_2 > 55$, con ph normal.

Definición operacional: se valora con toma de una gasometría capilarizada con obtención de valores de ph normal en la presencia de un $CO_2 > 55$.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: Nominal (ausente o presente)

SEPSIS

Definición conceptual: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica provocado por una infección grave, altamente sospechada o documentada y caracterizada por lesión generalizada del endotelio vascular más hemocultivo positivo o aislamiento de germen en algún líquido.

Definición operacional: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica provocado por una infección grave, altamente sospechada o documentada y caracterizada por lesión generalizada del endotelio vascular más hemocultivo positivo o aislamiento de germen en algún líquido

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Cualitativa nominal.

4.5. RECOLECCION DE DATOS.

El presente estudio se realizará durante el período comprendido de el 10 enero del 2007 al 10 de enero del 2008.

El universo de estudio serán los recién nacidos que ingresen a UCIN-UCIREN durante el período comprendido del 2007-2008. Se revisarán e incluirán a todos expedientes clínicos de pacientes menores de 32 semanas de gestación y con peso menor de 1500 gramos; además de factores de riesgo asociados a retinopatía y se registrarán todas las variables a considerar en una hoja de captura de SPSS diseñada para el proyecto. (Anexo 1)

4.6. PLAN DE ANALISIS.

El análisis se realizó mediante medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas con distribución normal para aquellas libres de distribución frecuencias y porcentajes. para comparar los dos grupos con retinopatía y sin retinopatía se empleó la prueba t de Student para variables cuantitativas continuas (diferencia de promedios) y ji cuadrada para diferencia de proporciones. La fuerza de asociación de las potenciales variables de riesgo se midió a través de la estimación de razón de Momios (OR).

4.7. ASPECTOS ETICOS.

- I. Investigación sin riesgo.
- II. Investigación con riesgo mínimo.
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.

5. ORGANIZACION.

5.1. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

Se cuenta con Médico Residente de Neonatología, para recabar la Información de los expedientes clínicos.

5.2. CAPACITACION DE PERSONAL

No necesaria.

RESULTADOS.

Se realizó la revisión de 340 expedientes correspondientes a todos los ingresos de recién nacidos prematuros menores de 1500 g y menores de 32 semanas durante el período de 2007-2008. De estos solo 96 casos reunieron los criterios y de estos 23 (24%) cursaron con algún grado de retinopatía y 73 (76 %) no la presentaron.

En cuanto a las características generales de la población de neonatos con Retinopatía se trató de prematuros en quienes predominó el género masculino ($p=0.031$) sin diferencias en cuanto al Apgar al minuto y a los 5 minutos, y en quienes predominó la vía de nacimiento a través de cesárea (73.9%) (Tabla 1)

En la tabla 2 se muestran los eventos asociados a la ROP y se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de días de ventilación, número de episodios de hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnea. El único evento que no predominó fue la acidosis.

23 pacientes (24%) presentaron algún grado de retinopatía. El grado I predominó en 19.8% de los casos siguiendo el grado II y III en el 2.1 % respectivamente. (Tabla 3)

En la tabla 4 se describen los factores de riesgo asociados a ROP. Los factores que predominaron en la población con ROP y que muestran OR significativos son: apneas, ventilación mecánica, hiperoxemia, hipercapnea, y esteroides postnatales.

Otros factores como sepsis, acidosis, hipoxemia, otras fases de ventilación, uso de indometacina, surfactante profiláctico, transfusiones y exanguinotransfusión no se asociaron a ROP.

DISCUSIÓN.

Con el avance de la tecnología, y los cuidados intensivos en las terapias neonatales se ha incrementado la supervivencia de los niños prematuros con peso menor a 1250 gramos, especialmente en los menores de 1000 gramos; aunado a esto se ha incrementado el número de pacientes pretérmino con retinopatía. Se observa en este trabajo retrospectivo que la prevalencia de retinopatía del prematuro en el INPer es del 24%, menor que la que se reporta por diferentes autores; como Bancalari M. de 28.2%; o por Mordechai en 1977 reportándose hasta en un 64% de manera global.

La prevalencia en el INPer, en un estudio retrospectivo, analítico llevado a cabo del 2000 al 2007 fue del 24.4%, donde se estudio a una población de prematuros menores de 1000 gramos y con ingreso en el servicio de ucín, observamos una prevalencia similar con una población más amplia, durante este ultimo estudio.

Sin embargo se observa en el estudio realizado por Naveed del 01 de julio de 1989 al 30 de junio de 1997 en neonatos de 22 a 36 semanas de gestación, y con peso 650g y 1850 g, con una incidencia del 21.3% para cualquier estadio de retinopatía, y de 4.6% para estadio 3; encontramos en este estudio que esta última fue del 2.1%; menor a la descrita por Naveed.

Los grados de retinopatía que observamos con mayor frecuencia fue grado I con un 19.8%, el grado II y III fue de 2.1%. El peso menor de 1000 gramos y la edad gestacional con promedio de 28 semanas de gestación, se relacionó en mayor porcentaje con algún grado de retinopatía.

De los factores Asociados a retinopatía, en este estudio encontramos que varios pueden tener significancia importante, como concentraciones de oxígeno de manera prolongada, como ya lo reporta la literatura; sin embargo no todos los pacientes recibieron oxigenoterapia de manera prolongada, durante el resto de su hospitalización, por lo que se implica a otros factores para el desarrollo de esta, como la presencia de apneas, hipercapnea, transfusiones, fase III y el uso de esteroides postnatales.

En el estudio de Mordechai, se encontraron como factores de riesgo fuertemente asociados a la Retinopatía Del Prematuro, la presencia de apneas, uso prolongado de nutrición parenteral, número de transfusiones, episodios de hipoxemia e hipercapnia, y la hipocapnia. En nuestro estudio, la nutrición parenteral no tuvo significancia ya que todos los recién nacido

pretérmino tuvieron nutrición parenteral; además la hipoxemia fue significativamente menor que el resto de las variables, pero si fue asociada a retinopatía.

La oxigenoterapia ha sido considerada como una de las principales causas de retinopatía, en este estudio se encontró que los prematuros que presentaron retinopatía estuvieron un mayor número de días con oxígeno adicional y en ventilación mecánica a diferencia de aquellos niños que no la presentaron. Coincidiendo esto último con el estudio reportado por Morchedai en su estudio en 1977, además de lo estudiado por Sun, y Chow.

Los factores que no incrementaron la prevalencia de retinopatía del prematuro fueron el uso de surfactante profiláctico, exanguineotransfusiones, sepsis, acidosis y otro tipo de ventilación como fase I y fase II, cabe hacer notar que la aplicación profiláctica de surfactante y el uso de indometacina se llevaron a cabo en los 23 pacientes a los que se hizo diagnóstico de retinopatía.

Por lo antes mencionado, se puede discutir que la Retinopatía del Prematuro, es una patología de origen multifactorial, por lo que se deben de minimizar todos los factores que ponen en riesgo el desarrollo de esta; comenzando por la prevención de enfermedades maternas que predispongan a nacimiento pretérmino, además de que un examen oftalmológico de rutina debe durante la estancia hospitalaria del prematuro y a su alta es fundamental.

En nuestro estudio encontramos que las apneas, hiperoxemia, hipercapnea, uso de ventilación mecánica, uso de esteroides postnatales son los factores de riesgo más asociados, por lo cual el minimizar estos últimos será el propósito.

Características Generales De Los Recién Nacidos Tabla 1.

Variable	Con ROP (n=23)	Sin ROP (n=73)	P
Género			
Masculino (%)	56.5	31.5	0.031
Femenino (%)	43.5	68.5	
Peso (gramos)	873 ± 161.2	1102 ± 176.5	0.000
Apgar			
<3 al 1° minuto (%)	13%	9.6%	.636
>3 al 1° minuto (%)	87%	90.4%	
Edad Gestacional (sem)			
	28.18± 1.80	29.92 ± 1.61	0.000
Vía de Nacimiento			
Cesárea (%)	73.9	93.2	0.012
Vaginal (%)	26.1	6.8	

Eventos Asociados A Retinopatía Del Prematuro Tabla 2.

VARIABLE	CON ROP (N=23)	SIN ROP (N=73)	P
Días De Ventilación	20.43 ±13.0	11.8 ± 12.4	0.006
N. Episodios Hiperoxemia PaO2 >80mmHg	6.30 ± 4.21	3.31 ±4.68	0.008
N. Episodios Hipoxemia PaO2 <50mmhg	2.86 ± 4.67	1.09 ± 2.18	0.014
N. Episodios Hiperapnea >50mmHg	6.17 ±6.30	2.80 ± 5.78	0.019
Acidosis ph <7.25	1.04 ±1.26	0.68 ± 1.04	0.174

T- Student

Grado de Retinopatía del Prematuro Tabla 3.

Grado	Con ROP n= 23
I	19 (19.8%)
II	2 (2.1%)
III	2 (2.1%)
	24.0 %

Factores Asociados a Retinopatía del Prematuro
Tabla. 4

Variable (%)	Con ROP (n=23)	Sin ROP (n=73)	OR
Apneas	23 (100%)	38 (52.1%)	4.24 (1.33-14.36)
Sepsis	23 (100%)	63 (86.3%)	0.73 (0.20-2.77)
Acidosis	12 (52.2%)	27 (37%)	1.86 (0.65-5.31)
Hiperoxemia	21 (91.3%)	46 (63%)	6.16 (1.24-41.2)
Hipoxemia	12 (52.2%)	23 (31.5%)	2.37 (0.82-6.87)
Hipercapnea	18 (78.3%)	34(46.6%)	4.13 (1.26-14.3)
Ventilación Fase III	16 (69.6%)	20 (27.4%)	6.06
Fase I o II	7 (30.4%)	53 (72.6%)	(1.96-19.33)
Indometacina	23 (100%)	69 (94.5%)	0.27 (0.05-1.28)
Exanguineotransfusión	1 (4.3%)	3 (4.1%)	1.05 (0.18-5.93)
Esteroides Postnatales	10 (43.5%)	7 (9.6%)	7.25 (2.05-26.4)
Aplicación de Surfactante	23(100%)	70 (95.9%)	0.20 (0.03-1.05)

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1. Nombre del paciente:
2. No. de Registro:
2. Retinopatía del prematuro : si (1) no (2)
4. Estadio de ROP: (I-V)
3. Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) / /
4. Sexo: (1)Femenino (2)Masculino
5. Edad Gestacional por FUR confiable o Capurro :
6. Apgar: Al minuto: A los 5 minutos:
8. Peso: (gr)
9.Talla: (cm)
10. Perímetro cefálico: (cm)
11. Tipo de nacimiento: Parto (1) Cesárea (2) distocia (3)
12. Tipo de ventilación: Fase I (1) Fase II (2) Fase III (3)
13. Días de ventilación:
14. N. de episodios de Hipoxemia:
15. N. de episodios de Hiperoxemia:
16. N. de episodios de Hipercapnia:
17. Acidosis: Acidosis respiratoria (1) Acidosis metabolica (2) Mixta (3)
18. Apnea: si(1) no (0)
19: Transfusion: si (1) no(0)
20 N. de transfusiones:
21. Exanguineotransfusión: si (1) no(0)
22. Esteroides Postnatales: si (1) no (0)
23. NPT: si(1) no (0)
24. Surfactante: si(1) no(0)
25. Indometacina: si (1) no(0)
26. Sepsis: si (1) no(0)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA.

1. Janet R. McColm, Brian W. Fleck. Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol* 2001;6:453-460.
2. Aldo Bancalari M, Raúl González R, Claudio Vásquez C, Ivonne Pradenas K. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Revista Chilena de Pediatría*;71 n.2 Santiago Mar.2000
3. Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, et al. Oxygen studies in retrolental fibroplasias. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1511-1522.
4. Mordechai Shohat, MD, Salomon H. Reinsner, MB, ChB, R. Krikler, MB, ChB, Ilana Nissenkorn, MD, Yuval Yassur, MD, and Isac Ben-Sira, MD. Retinopathy of Prematurity; Incidence and Risk Factors. *Pediatrics*; 72:159-162. N.2 August 1983.
5. Naveed Hussain, MBBS, DCH, Jonathan Clive, PhD; and Vineet Bhandari, MD, DM. Current Incidence of Retinopathy of Prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*;104:1-8. N. 3 September 1999.
6. 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*; 116:15-21. N.1, July 2005.
7. Ashton N, Ward B, Serpell G. effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasias. *Br J Ophthalmol* 1954;38:397-430.
8. Stone J, Itin A, Alon T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995; 15: 4738-4747.
9. Helmlinger G, Endo M, Ferrara N, et al. Growth factors: Formation of endothelial cell networks. *Nature* 2000; 405: 139-141.
10. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
11. Chan-Ling T, Stone J. Retinopathy of prematurity: Origins in the architecture of the retina. *Progress in Retinal Research* 1993; 12: 155-178.
12. Batton DG, Roberts C, Trese M, et al. Severe retinopathy of prematurity and steroid exposure. *Pediatrics* 1992;90: 534-536.
13. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, et al. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995; 346: 1464-1465.
14. Kinsey VE. Cooperative study of retrolental fibroplasias and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956; 56:481-543.
15. Gallo JE, Jacobsen L, Broberger U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Scand* 1993; 82: 829-834.
16. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of Prematurity: Incidence and Risk Factors. *Pediatrics* 1983;72: 159-163.
17. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of Prematurity: Incidence and Risk Factors. *Pediatrics* 1983;72: 159-163
18. Tsuchiya S, Tsuyama K. Retinopathy of prematurity (1) birth weight, gestational age and maximum PaCO₂. *Tokai J Exp Clin Med* 1987; 12: 39-42.
19. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, et al. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 1987; 141:154-160.
20. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, et al. Carbon-dioxide induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998; 17: 608-616.
21. Stiris T, Odden J-P, Hansen TWR, et al. The effect of arterial PCO₂-variations on ocular and cerebral blood flow in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1989; 25: 205-208.
22. Cooke RWI, Clark D, Hickey-Dwyer M, et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; 152:833-836
23. Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001; 62: 57-63.
24. Haroon PM, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 242-247.
25. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Systematic Reviews* 2001; 2: CD001145.

26. Abran D, Varma DR, Chemtob S. Increased thromboxane-mediated contractions of retinal vessels of newborn pigs to peroxides. *Am J Physiol* 1995; **268**:H628–H632.
27. Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, *et al.* Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992; **99**: 531–536.
28. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Brouwers HAA, *et al.* New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; **37**:142–148.
29. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Cats BP, *et al.* Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy. *Acta Paediatr Scand* 1996; **85**:1491–1496.
30. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, *et al.* Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 604–608.
31. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, *et al.* Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988: 1235–1238.
32. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzler MK, *et al.* Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 651–655.
33. McGregor MD, 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* Vol. 110 N. 3 september 2002; 540- 543.
34. Lisa Marre, The Use of Oxygen in Neonatal Medicine: Half a Century of Uncertainty; *NeoReviews* 2003;4;340
35. F. Larrea, Waisman. Retinopatía del Prematuro. *Ophthalmology* 1991 Nov;98(11):1628-40 CryoROP Group.
36. Tesis. INPer. Frecuencia de Retinopatía del Prematuro en menores de 1000 gramos ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Dr. Martínez y cols.