

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



RELACION DE ANTECEDENTES MATERNOS Y PRENATALES CON DESARROLLO DE RETINOPATIA DEL PREMATURO

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA
PRESENTA**

DR. JOSE LUIS JIMENEZ GARCIA

ASESOR

DRA. CLAUDIA NAYELI CAMACHO MARTINEZ

MEXICO D.F. FEBRERO 2014



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.

AGRADECIMIENTOS:

A mi Familia: Mi principal motivación y apoyo en este camino; desde mis primeros pasos y hasta el presente me han brindado las herramientas y valores para lograr una carrera que habría sido imposible sin su ejemplo y cariño.

A mis maestros: A Todos aquellos médicos que con su preparación se han esforzado por transmitir sus conocimientos para mejorar la calidad de la atención médica en nuestro campo clínico; Especial atención y estimación merecen el Dr. Noé Méndez, Dr. Elías Vargas, Dra. Paola de la Parra, Dra. Pascuala Valdés, Dr. Felipe Alarcón, Dra. Mercedes Silva y Dr. Roberto Ortiz; Me comprometo a enseñar con la misma pasión.

A mis compañeros de Residencia: Por hacer de esta institución una gran sede, Nos costó mucho pero valió la pena.

A mi compañera: Eva Medina De la Garza; Por todo el amor que es mutuo, Te admiro mucho, y te dedico este esfuerzo.

A mi Asesora: Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez, Por su dedicación y paciencia en esta travesía, sin usted este trabajo no hubiera sido posible.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

RELACIÓN DE ANTECEDENTES MATERNOS Y PRENATALES CON DESARROLLO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO

FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. CLAUDIA NAYELI CAMACHO MARTÍNEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. JOSE LUIS JIMENEZ GARCIA
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **20/02/2014**

DRA. CLAUDIA NAYELI CAMACHO MARTINEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RELACION DE ANTECEDENTES MATERNOS Y PRENATALES CON DESARROLLO DE RETINOPATIA DEL PREMATURO

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-30

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CARÉAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

RESUMEN

Título: Relación de antecedentes maternos y prenatales con desarrollo de retinopatía del prematuro.

Planteamiento: ¿Existe una relación entre los antecedentes maternos y prenatales con el desarrollo de retinopatía del prematuro?

Objetivos: Determinar los antecedentes maternos que son factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro.

Hipótesis: De las madres con hipertensión arterial esencial previo al embarazo, al menos el 50% tendrán prematuros que desarrollaran retinopatía del prematuro.

Diseño del Estudio; Estudio prospectivo, transversal, observacional y comparativo

Descripción general: Se realizó un cuestionario a las madres de los pacientes derechohabientes prematuros en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, en el servicio de Oftalmología Pediátrica del C.M.N. "La Raza" para conocer sus antecedentes patológicos y se determinará si el paciente presenta la enfermedad, usando las variables: edad materna, preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus, y desarrollo no de retinopatía del prematuro, y uso de medicamentos durante el embarazo. Se recabaron los datos obtenidos tanto por el cuestionario como por la valoración y se analizó la información para presentar los resultados.

Resultados: Se estudiaron un total de 48 ojos de 24 pacientes. Se ratificaron algunos factores de riesgo previamente descritos para desarrollar ROP como la exposición a oxígeno prolongada, el bajo peso a nacimiento y la edad gestacional menor a 32 SDG.

Entre los Factores maternos se encontró una asociación entre la edad materna > a 40 años al momento de la concepción (OR=19), y el uso de indometacina (OR 7.2).

De todos los pacientes con antecedente de hipertensión arterial esencial el porcentaje de los afectados por ROP fue de 33.33%. No se estableció una asociación estadísticamente significativa con HAS esencial. Tampoco entre los pacientes con antecedente de DM gestacional.

Sin embargo se encontró un factor protector ante ROP en los pacientes con antecedente de preeclampsia (OR= 2.23).

Conclusiones: Se debe continuar con el estudio para obtener resultados más concretos, en particular el grupo de madres con patología hipertensiva previa al embarazo y preeclampsia u otros factores prenatales no estudiados para ofrecer una mejor medicina preventiva.

Palabras Clave: Retinopatía del prematuro, peso al nacer, edad gestacional, correlación, antecedentes prenatales antecedentes maternos patológicos

ABREVIATURAS

ROP: Retinopatía del prematuro

SDG: Semanas de gestación

BDP: Broncodisplasia pulmonar

RPM: Ruptura prematura de membranas

DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta

Grs: Gramos

Dx: Diagnostico

OR - Oportunidad de riesgo

HAS – Hipertensión arterial sistémica

DM –Diabetes Mellitus

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

INDICE

Marco Teórico

Antecedentes	8
Planteamiento	13
Justificación	13
Objetivos	13
Hipótesis	14

Material y métodos

Diseño del estudio	14
Universo de trabajo	14
Criterios de selección	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Variables del estudio	15
Descripción general del estudio	17
Tamaño de la muestra	18
Análisis estadístico	18
Aspectos éticos	18
Resultados	19
Discusión	30
Conclusiones	32

Anexos

I.-Consentimiento informado	33
II.-Hoja de recolección de datos	34
III.-Clasificación de Retinopatía del prematuro	35
IV.- Material necesario en la unidad de cuidados intensivos de neonatología	36
V.- Cronograma de actividades	37
Bibliografía	38

ANTECEDENTES

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa del vítreo y la retina que afecta a neonatos prematuros¹. Es una causa importante de ceguera en la infancia en el primer mundo y en países en vías de desarrollo a pesar del actual tratamiento quirúrgico y con láser en las etapas tardías de la enfermedad. La asociación entre ROP y el nacimiento prematuro comenzó en la década de 1940 y un poco más tarde a la suplementación con oxígeno en estos infantes prematuros. Aunque los tratamientos ablativos actuales pueden reducir la ceguera en 25 % en los niños con retinopatía del prematuro en etapa tardía, los pacientes a menudo tienen una agudeza visual baja después del tratamiento y el impacto de por vida en el desarrollo del ojo y la visión sigue siendo importante.²

De acuerdo a Gilbert y cols. Se estima que más de 50,000 niños padecen ceguera relacionada a ROP en el mundo y la mitad de estos niños viven en Latinoamérica lo que es un dato alarmante.³

Muchos países latinoamericanos han reportado incremento en las tasas de supervivencia de niños prematuros por la mejoría en la calidad de los cuidados neonatales. En consecuencia se han observado más casos de ROP así como un incremento en la ceguera asociada a esta enfermedad. Muchas unidades de cuidado neonatal se han establecido en los años recientes pero sin la implementación de programas efectivos para la detección y tratamiento de ROP.³

ROP es una enfermedad bifásica consistiendo en una fase inicial con retraso en el desarrollo vascular seguida por una segunda fase de proliferación. Los bebés prematuros presentan retinas con vascularización incompleta, con una zona periférica avascular. Esta primera fase de ROP ocurre hasta la edad gestacional aproximada de 32 semanas. A medida que el niño madura, la retina no vascularizada se vuelve cada vez más metabólicamente activas, dando

lugar a hipoxia tisular. La segunda fase de la ROP se caracteriza por la neovascularización inducida por la hipoxia retiniana. Esta segunda fase de vasoproliferación comienza alrededor de las 32-34 semanas de edad gestacional. La hipoxia estimula el alza de los factores de crecimiento proangiogénicos como factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) y la eritropoyetina, lo que, en casos graves, lleva al crecimiento incontrolado vascular hacia el vítreo.²

Los estudios epidemiológicos encaminados a reconocer factores asociados no explican más de 40 % de los nacimientos pretérmino. El parto pretérmino se divide en tres subgrupos:

1. Edad gestacional entre 32 y 36 semanas, 70 % de los casos.
2. Edad entre 28 y 32 semanas, 20 %.
3. Edad menor de 28 semanas (recién nacidos inmaduros), 10 %.⁴

Se consideran los grupos 2 y 3 como parto prematuro.

El parto pretérmino ha sido y continúa siendo uno de los mayores problemas de morbilidad y mortalidad neonatal. Las complicaciones médicas durante la gestación, como las infecciones del tracto genital, de las vías urinarias, la anemia, preclampsia o la ruptura prematura de membranas, aumentan las probabilidades de terminar el embarazo antes de la semana 37, del nacimiento de un niño prematuro con bajo peso¹³

La ruptura prematura de membranas es quizá la patología más asociada al parto pretérmino y a complicaciones neonatales, sobre todo cuando hay complicaciones infecciosas que desencadenan corioamnionitis y septicemia neonatal. Las principales complicaciones neonatales son el síndrome de membrana hialina, la hemorragia interventricular y la retinopatía, entre otras. Las infecciones del tracto genital y urinario frecuentemente están relacionadas con aumento en la morbilidad materna y perinatal;

En un estudio de casos y controles realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social de Baja California entre 1997 y 1998, las infecciones

cervicovaginal y de vías urinarias estuvieron asociadas al parto pretérmino en 47.9 y 30.2 %, respectivamente. ⁴

Aunque muchos factores causales han sido propuestos para ROP solo el bajo peso al nacimiento, la edad gestacional corta y la terapia con oxígeno terapéutico han sido constantemente asociados a la enfermedad.

Un estudio multicentrico en estados unidos sobre niños nacidos en 1986 reporto que de aquellos niños nacidos con peso menor a 1000 g 81.6% desarrollaron ROP mientras 46.9% de los niños entre 1000-1250 g desarrollaron ROP. La enfermedad severa es vista especialmente en bebes por debajo de 26 semanas de gestación con un incremento en la severidad a menor edad gestacional. ¹

La asociación entre ROP y el oxígeno excesivo fue reconocida rápidamente después de la descripción inicial de la enfermedad. Sin embargo aun con la monitorización de oxígeno la incidencia de ROP se ha incrementado, probablemente debido al incremento en la supervivencia de los niños con muy bajo peso al nacer. ²

Los niños concebidos gracias a programas de fertilidad tienen una incidencia más alta de partos múltiples y por consecuencia de partos prematuros, incrementando el riesgo de ROP. ¹

Sobre los factores maternos asociados con ROP, en un estudio realizado en cuba entre 2001 y 2003 se buscaron los factores maternos que influyen en peso bajo del recién nacido y se concluyó que los factores con mayor repercusión fueron: inicio del embarazo con peso deficitario (desnutridas), ganancia insuficiente de peso transgestacional, antecedente de bajo peso, trastornos hipertensivos y el hábito de fumar. Mientras no se encontró relación con la nuliparidad y el antecedente de muertes perinatales ⁵

En Estocolmo, Homström en un estudio encaminado a reconocer los factores de riesgo maternos para presentación de Retinopatía del prematuro, encontró únicamente relación con un RR de 8.36 a la presencia de Hipertensión arterial

esencial previo al embarazo⁶. Yu XD, y cols, en China en un estudio retrospectivo encontraron que la preclampsia es un factor protector para desarrollo de Retinopatía del prematuro en el paciente pretérmino, con un OR de 0.65.⁷ Otro factor mencionado como protector de desarrollo de ROP GII o mayor es el uso de Dexametasona previo al parto, con un OR de 0.14⁸

La introducción de una clasificación internacional ha sido uno de los eventos más importantes en la historia de esta condición. Primero se hizo posible la comparación directa entre centros y se promovió la investigación, en segunda si se utiliza completamente y con un entendimiento de la historia natural de la enfermedad sirve como una guía práctica para el comportamiento de ROP y su potencial riesgo de progresión a enfermedad severa.⁹ (VER ANEXO III)

La detección oportuna de los niños en riesgo de desarrollar ROP es importante en el manejo de la enfermedad ya que el tratamiento oportuno puede tener en mejores resultados visuales.²

La guía actual de estados unidos para seguimiento de ROP dicta exploración de fondo de ojo bajo dilatación con oftalmoscopio indirecto a todos los niños por debajo de 30 semanas de edad gestacional o un peso menor de 1500 g al nacimiento con la primera exploración a las 31 semanas de edad gestacional o a las 4 semanas de edad cronológica con exploraciones complementarias y en repetidas ocasiones a partir de entonces para detectar etapas tardías que requieran tratamiento. Se recomiendan evaluaciones adicionales para bebés mayores o más grandes a criterio del neonatólogo. Afortunadamente solo alrededor del 10% de estos niños requiere tratamiento eventualmente.²

En México la guía de práctica clínica del instituto mexicano del seguro social es la referencia a seguir para el diagnóstico de ROP. Establece los mismos criterios para realizar la exploración de fondo de ojo bajo dilatación y recomienda además revisar a los recién nacidos con un peso mayor de 1500 g o mayores de 32 semanas si su curso clínico es inestable. También nos indica

el material necesario en la unidad de cuidados intensivos neonatales necesario para la exploración de los pacientes con ROP.¹⁰ (VER ANEXO IV)

El lineamiento técnico publicado por la secretaria de salud fue publicado en 2007 y su propósito fue desarrollar un programa de capacitación para que el personal responsable de efectuar el tamiz, pueda establecer el diagnóstico oportuno y efectuar la coordinación necesaria para gestionar un tratamiento oportuno, apoyados en una red de atención que asegure que todos los prematuros con ROP sean atendidos, vigilados y rehabilitados en forma adecuada y lograr con ello una mejor calidad de vida y se evite esta discapacidad que tiene tan alto costo social. En este lineamiento se establecen los siguientes criterios de tamizaje:

- Todos los recién nacidos pretérmino con menos o igual de 34 semanas de edad de gestación y/o menos de 1750g. PN.
- Paciente recién nacido pretérmino, mayores o igual de 1750 g PN y menor a 34 semanas de gestación que hayan recibido oxígeno suplementario a criterio del médico tratante.
- Paciente recién nacido pretérmino que tengan factores de riesgo asociados a criterio del médico tratante.¹¹

El objetivo del tratamiento es la ablación de la retina avascular, que se encuentra por delante del área de neovascularización, con el propósito de detener el estímulo generado en esa zona de hipoxia y que lleva a la formación de neovasos.¹²

El análisis de factores de riesgo materno será de ayuda para el oftalmólogo para entender y predecir el desarrollo de la enfermedad. Su monitoreo y el tratamiento para ROP son factores muy importantes previniendo el desarrollo de retinopatía avanzada en niños prematuros.¹³

PLANTEAMIENTO

¿Cuál de los antecedentes maternos son factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro?

JUSTIFICACIÓN

Son bien conocidos los factores perinatales y postnatales para desarrollar retinopatía del prematuro en pacientes prematuros, sin embargo se ha visto en estudios que hay pacientes que presentaron los mismos factores y algunos pacientes no presentaron retinopatía del prematuro, por lo que el presente estudio pretende conocer si hay factores que durante el embarazo y los antecedentes maternos hayan influido en el desarrollo de retinopatía del prematuro en estos infantes y así poder identificar aquellos factores que se puedan asociar a desarrollo de retinopatía del prematuro, logrando con esto una detección oportuna y tratamiento a tiempo en pacientes con riesgo de retinopatía del prematuro y evitar ceguera o dar un tratamiento oportuno en pacientes prematuros que se logre identificar factores maternos que pueden ser o no desencadenantes.

OBJETIVOS

General:

- Determinar los antecedentes maternos que son factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro.

Específicos:

- De los prematuros en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro identificar cuales desarrollaron y cuáles no.
- Calcular el riesgo relativo de cada antecedente materno para el desarrollo de ROP.

HIPÓTESIS

Antecedentes maternos como la hipertensión arterial esencial se considera un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro, se plantea las siguientes hipótesis:

-De las madres con hipertensión arterial esencial previo al embarazo, al menos el 50% tendrán prematuros que desarrollaran retinopatía del prematuro.

-De las madres sin hipertensión arterial esencial, menos del 20% tendrán prematuros que desarrollaran retinopatía del prematuro.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, transversal, observacional y comparativo

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes prematuros en riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, valorados en el servicio de Oftalmología Pediátrica del C.M. N. "La Raza" durante el año 2013 – 2014 y que al momento de la exploración se encontraron presentes sus madres para poder realizar el estudio propuesto por este protocolo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Madre de pacientes prematuros que acudieron al servicio de Oftalmología Pediátrica con su hijo (a) prematuro para la detección de retinopatía del prematuro.
- Aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Madres que no aceptaron participar en el estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

I. Antecedentes del paciente prematuro

- Desarrollo de retinopatía del prematuro
 1. Definición Conceptual: enfermedad vaso proliferativa vitreoretiniana que afecta a niños prematuros.
 2. Definición Operacional: de acuerdo al diagnóstico oftalmológico reportado durante las interconsulta realizadas tomando los datos de la primera hasta su última revisión oftalmológica donde el paciente tenga cumplido de 43 semanas de gestación corregidas se tomaran si desarrollo retinopatía o no.
 3. Escala: cualitativa.

II. Antecedentes Maternos

- Antecedentes prenatales:
 1. Edad de la madre

Definición Conceptual: Edad biológica materna al momento de la concepción.

Definición Operacional: Le edad anotada de la madre anotada en la hoja de respuestas expresada en números completos y anos

Categorías: 15, 16, 17, 18 19, 20, 21,22,23,24,25,26,27,28,29,30, 31,32,33,34,35,36,37,38,39,40, 'o mas o menor de 15 anos.

Escala: cuantitativa continua.
 2. Eclampsia:

Definición Conceptual: Presencia de crisis epilépticas en una mujer durante el embarazo o puerperio sin causa alguna, puede presentar primero etapa de preclampsia.

Definición Operacional: La referida en la hoja de respuestas anotada por la madre.

Categorías: si o no.

Escala: Cualitativa
 3. Preclampsia

Definición Conceptual: Trastorno multisistémico del embarazo y puerperio se caracteriza por hipertensión arterial, proteinuria.

Definición Operacional: La referida en la hoja de recolección de datos.

Categorías: si ò no

Escala: Cualitativa

4. Diabetes gestacional:

Definición Conceptual: Es la presencia de glucemia alta que se diagnostica primero durante el embarazo

Definición Operacional: La referida en la hoja de recolección de datos anotada por la madre.

Categorías: si ò no.

Escala: Cualitativa nominal

5. Uso de medicamentos durante el embarazo

Definición Conceptual: Es un fármaco o fármacos, integrados en una formula farmacéutica, para uso clínico, utilizado en las personas, con el fin de prevenir, aliviar o mejorar enfermedades o modificar estados fisiológicos

Definición Operacional: La referida por la madre que haya sido utilizado durante el embarazo.

Categorías: si ò no y que medicamento le recetaron.

Escala: cualitativa politomica

6. Otra patología generada durante el embarazo y que se relacione con la madre.

- Antecedentes personales patológicos de la madre:

Se realizo un cuestionario para preguntar a la mama sobre sus antecedentes patológicos dentro de las siguiente Indicadores en el cual deberá especificar el tipo de antecedente que responda a los siguientes indicadores:

1. Diabetes mellitus

Definición Conceptual: Conjunto de trastornos metabólicos que afectan a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por aumento de la glucosa en sangre.

Definición Operacional: Se anotara la referida por la madre en la hoja de recolección de datos.

Categorías: si ò no

Escala: Cualitativa nominal

2. Hipertensión arterial esencial.

Definición Conceptual: Denominada también hipertensión primaria o hipertensión idiopática, surge sin causa específica identificable, se considera hipertenso a todo individuo que presente cifras de presión arterial persistente elevadas, iguales o superiores a 140/90 mmHg.

Definición Operacional: La referida por la madre en la hoja de recolección de datos.

Categorías: si ò no

Escala: Cualitativa Nominal

3. Cualquier otra enfermedad o condición patológica que presente la madre crónica previo al embarazo

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de prematuridad que fueron atendidos por el Servicio de Oftalmología Pediátrica, en el registro de interconsultas que se realiza como parte del programa de detección oportuna de Retinopatía del Prematuro en el CMN la Raza, se invitó a la mamá del paciente prematuro a participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado. Se realizó el cuestionario y anotaron los antecedentes del prematuro incluidos en este estudio. Posteriormente se vaciaron los datos en hojas de Excel y se realizó el análisis estadístico de los datos. Se elaboraron tablas y gráficas para interpretar el informe final.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La fórmula general para calcular el total de la muestra (N) requerido para un estudio usando el estadígrafo z , donde P_1 Y P_2 se han definido es la siguiente:

p_1 = proporción de individuos del grupo 1 (Hipertensión arterial esencial con prematuro que desarrolla ROP 50%) = a 0.50

p_2 = proporción de individuos del grupo 2 (Hipertensión arterial esencial con prematuro que no desarrolla ROP 60%) 0 a 0.20

Diferencia entre $p_2 - p_1 = 0.2$

De acuerdo a tablas*, con un α de 0.10 bilateral y un β de 0.20, el tamaño de la muestra es de 30.

$$N = \frac{[z\alpha\sqrt{P(1-P)(1/q_1+1/q_2)} + z\beta\sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1)+(p_2(1-p_2)(1/q_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

$$N = \frac{[z\alpha\sqrt{P(1-P)(1/q_1+1/q_2)} + z\beta\sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1)+(p_2(1-p_2)(1/q_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

*Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Diseño de la Investigación Clínica: Un Enfoque Epidemiológico, Harcourt Brace, Madrid 2008

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de acuerdo a los datos y las variable a analizar se uso la oportunidad de riesgo (OR), la prueba de Chi cuadrada al contemplar el numero de ojos ($n=48$) y la prueba de Fisher cuando los datos a analizar eran $n < 30$ o alguna variable < 5 como en el caso de analizar directamente por paciente ($n=24$).

ASPECTOS Y CONSIDERACIONES ETICAS

Se dio a firmar una hoja de consentimiento informado donde se explico claramente a la madre del paciente de que se trataría de un estudio que se llevaría cabo con confidencialidad, sin fines de lucro, y solo para investigación, el cual no representa ningún costo para el paciente ni riesgo para el paciente

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 24 pacientes que cumplían con los datos suficientes en el cuestionario para permitir el análisis de datos(48 ojos estudiados) de los cuales la mayoría presentaron la enfermedad de forma simétrica en ambos ojos, solo un paciente masculino presento ROP estadio 3 en ojo izquierdo mientras el ojo derecho no se encontró afectado. En total 29 ojos de 15 pacientes presentaron ROP mientras 19 ojos de 10 pacientes no se encontraron afectados. Los pacientes que desarrollaron la enfermedad fueron en su mayoría estadio 3. Ningún paciente se encontró en estadio 2 , ni estadio 4. Un paciente únicamente desarrollo ROP estadio 1, y 1 paciente únicamente llevo a estadio 5

	RESULTADOS POR OJO Y AFECCION DE ROP (POR ESTADIO)											
	NO ROP		ROP 1		ROP 2		ROP 3		ROP 4		ROP 5	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
TOTAL	10	9	1	1	0	0	12	13	0	0	1	1

Tabla 1

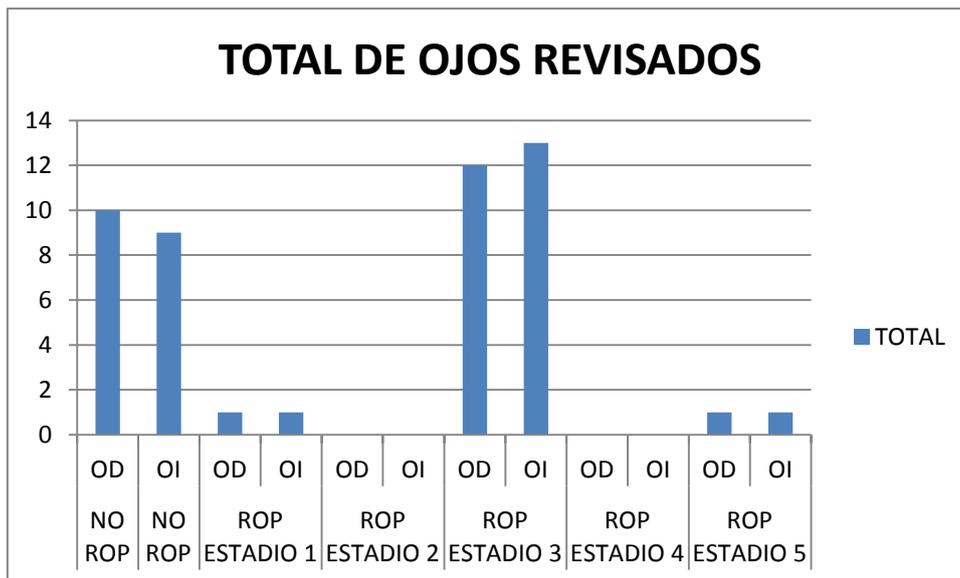


Ilustración 1

ANTECEDENTES PERINATALES

De los 24 pacientes prematuros estudiados, 11 corresponden al sexo masculino y 13 al sexo femenino para estadificar ROP en un total de 48 ojos. (Ilustración 2)

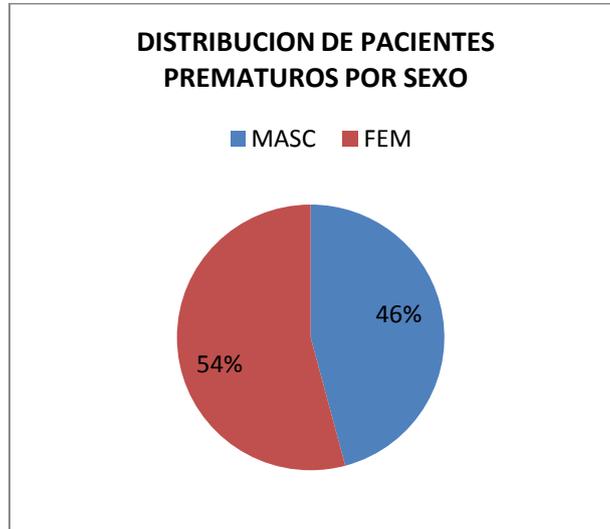


Ilustración 2

Tomando en cuenta únicamente a los 11 pacientes masculinos 7 (63.64%) desarrollaron algún grado de ROP mientras que 4 pacientes (36.36%) no desarrollaron la enfermedad.

De los 13 pacientes del sexo femenino 8 pacientes desarrollaron ROP (61.54%) contra 5 pacientes sin la enfermedad (38.46%). (Ilustración 3)

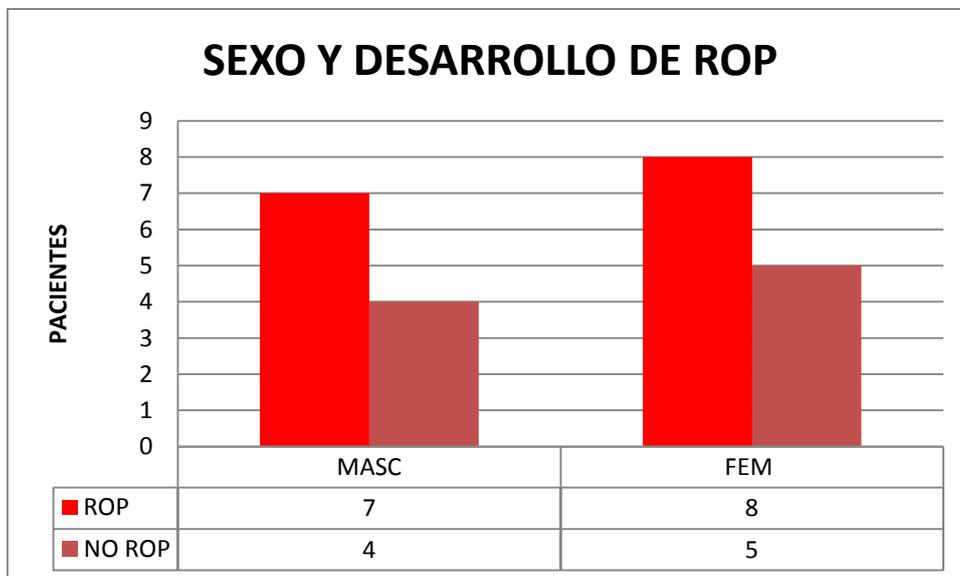


Ilustración 3

De acuerdo al peso al nacimiento de los pacientes en la muestra el mayor grupo se concentro en el grupo entre 1001 y 1250grs. cabe destacar que la diferencia entre los pacientes que desarrollaron ROP y los que no fue más notoria en el grupo entre 751 y 1000 gramos como se aprecia en la Ilustración 5, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (0.0609)

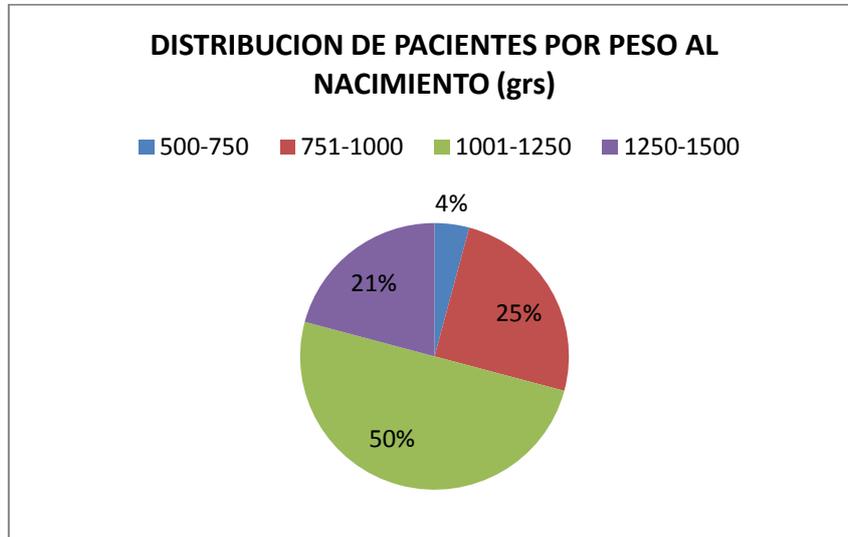


Ilustración 4

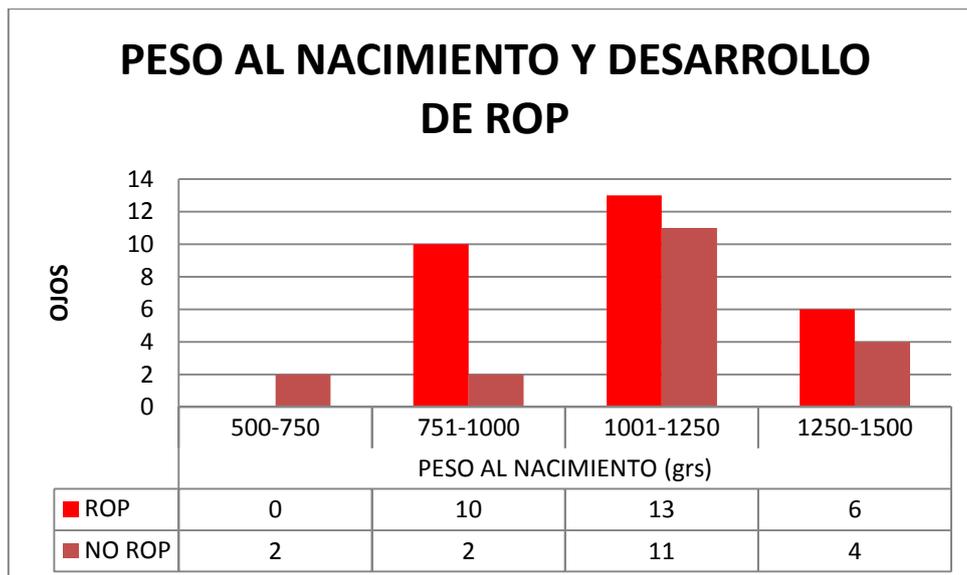


Ilustración 5

Sobre la edad gestacional al nacimiento el mayor grupo se registro entre las 27 y 28 SDG (41.66%) seguido por el grupo entre 29 y 30 SDG (37.5%, ilustración 6) .

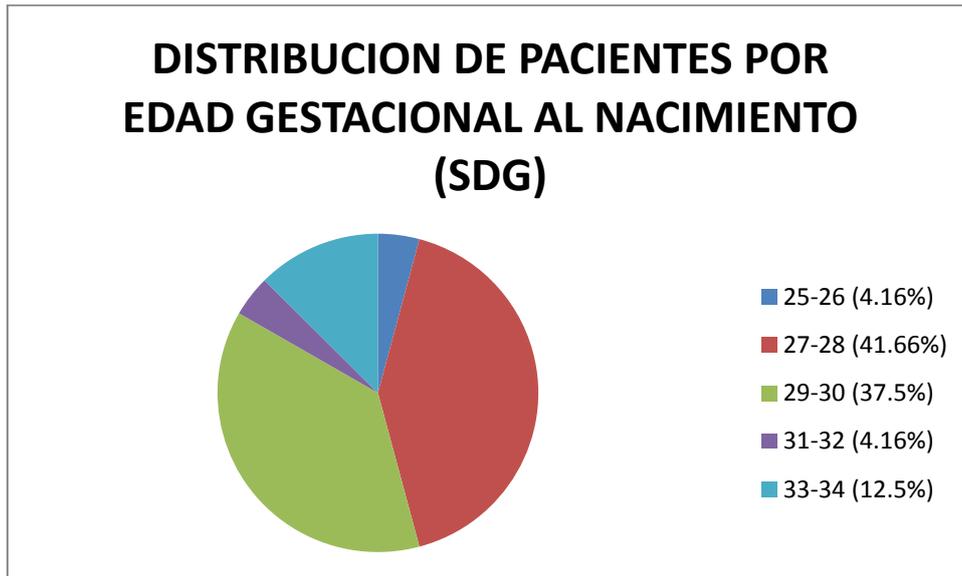


Ilustración 6

El grupo entre 27 y 28 SDG fue el que mas casos de ROP obtuvo sin relación estadísticamente significativa $p= 0.0808$ (Ilustración 7)

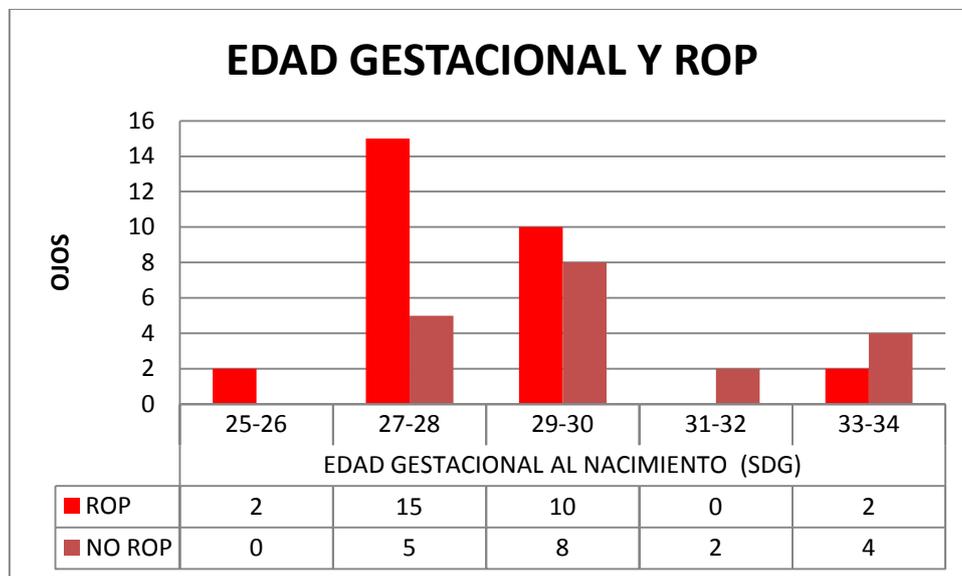


Ilustración 7

Todos los pacientes de la muestra estuvieron expuestos a oxígeno, la mayoría por un periodo entre 40 y 59 días (71%) teniendo la misma frecuencia de desarrollo de ROP en este grupo y el mismo riesgo presentar o no la enfermedad con un $OR=1$ ($p=0.0215$, ilustraciones 8 y 9).

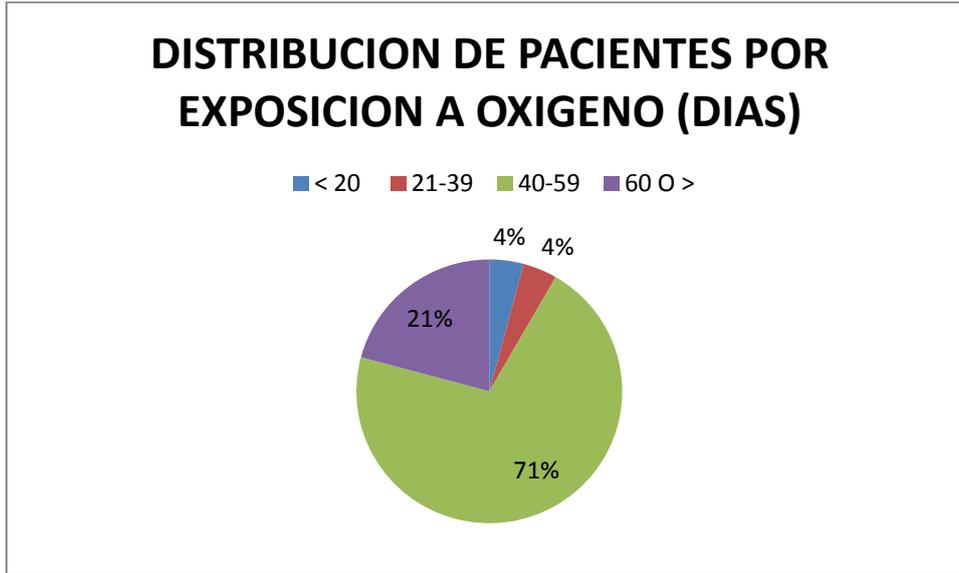


Ilustración 8

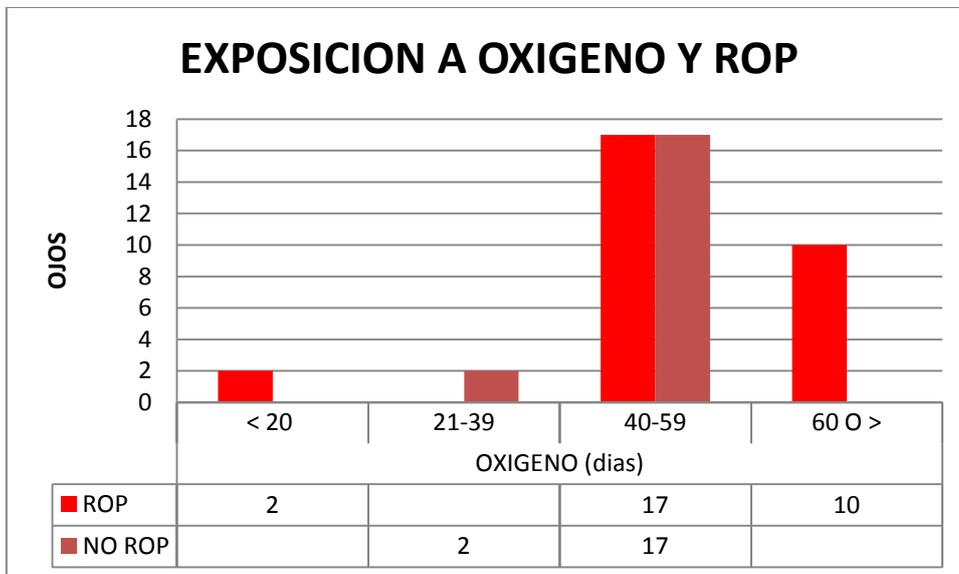


Ilustración 9

El antecedente perinatal de broncodisplasia pulmonar (BDP) se encontró en 15 pacientes con un desarrollo de ROP en 21 ojos con un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad al presentarse el antecedente de BDP (OR= 2.9) el resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0.0796$, ilustración 10).

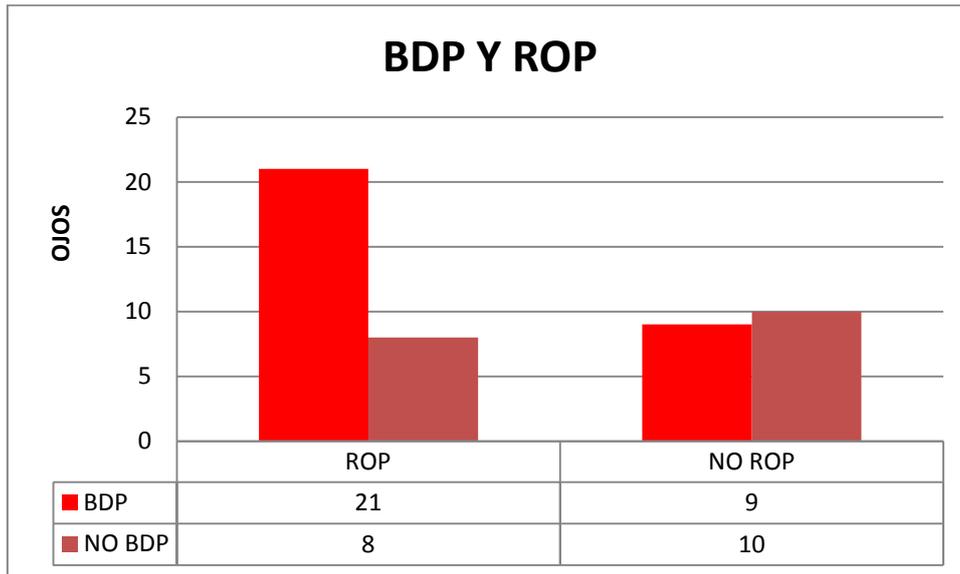


Ilustración 10

El antecedente de sepsis se presentó en 22 pacientes (91.6%) y 15 de ellos desarrollaron ROP mientras 2 pacientes que no presentaron sepsis no tuvieron la enfermedad.. La diferencia fue estadísticamente significativa $p= 0.0199$ (Ilustración 11)

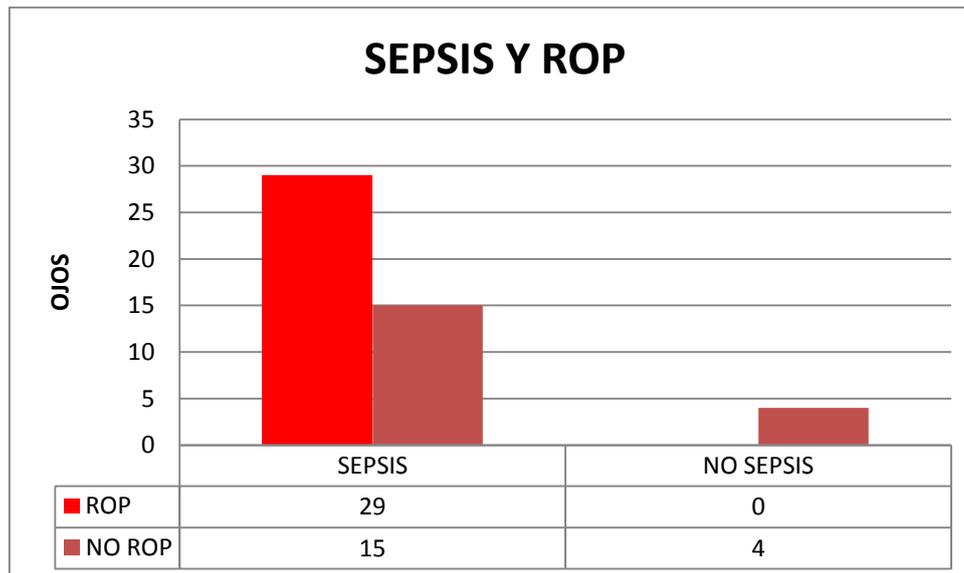


Ilustración 11

Los pacientes que recibieron transfusiones fueron 22 (91.66%) presentando ROP 12 de ellos y 10 sin la enfermedad. OR 0.27. El resultado no fue estadísticamente significativo ($p= 0.1420$, ilustración 12)

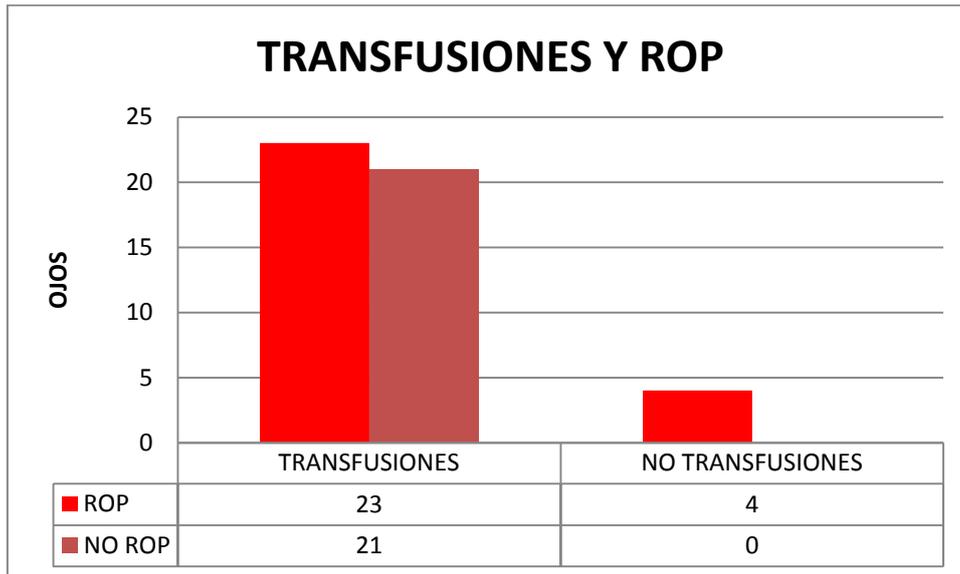


Ilustración 12

La relación que encontramos entre los antecedentes maternos y el riesgo de ROP fue la siguiente:

La edad materna al momento de la concepción más frecuente fue en el grupo entre 25 y 29 años 38% (Ilustración 13)

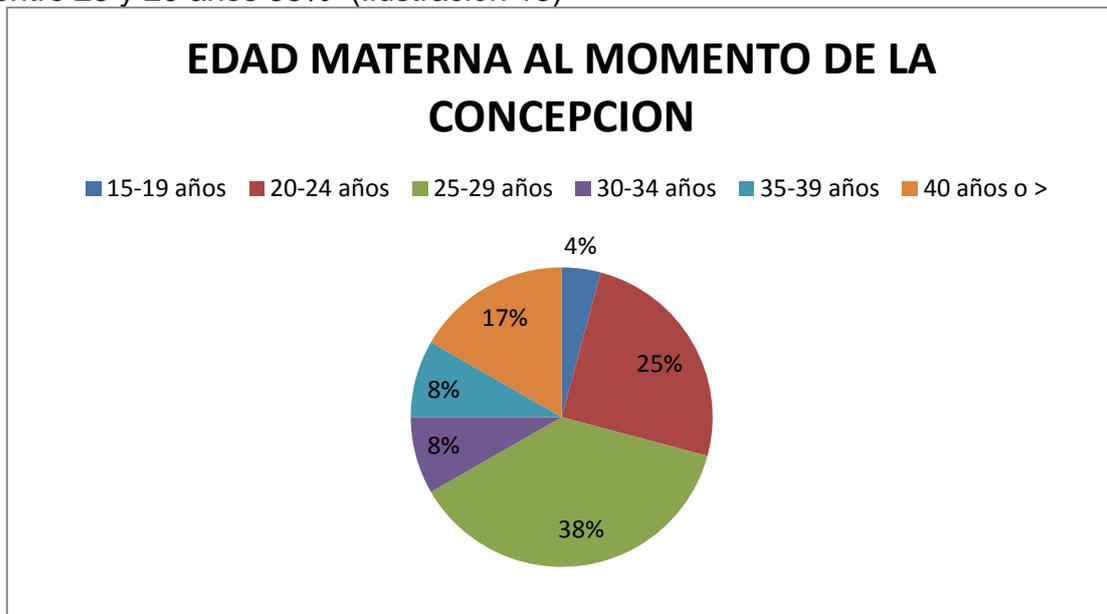


Ilustración 13

El desarrollo de ROP fue considerablemente mayor en el grupo de mayores de 40 en el cual el total de pacientes con el antecedente (4 pacientes) desarrollaron ROP (8 ojos) con $OR=19$ $p= 0.0154$ (Ilustración 14)

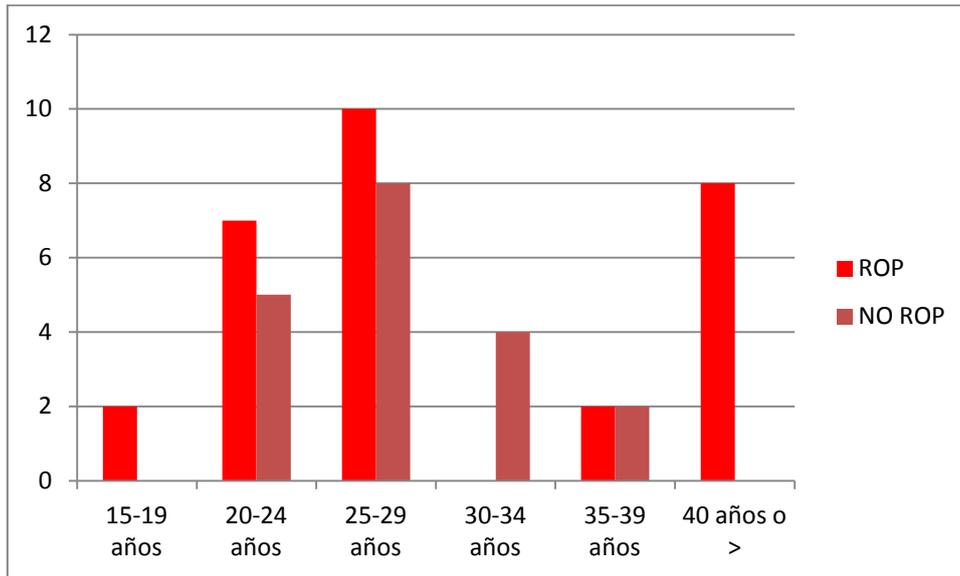


Ilustración 14

La causa más frecuente del parto pretérmino fue la Ruptura prematura de membranas con 50% de los casos, la menos frecuente en nuestra muestra fue el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y corioamnionitis con 1 caso cada una (4.16%, ilustración 15).

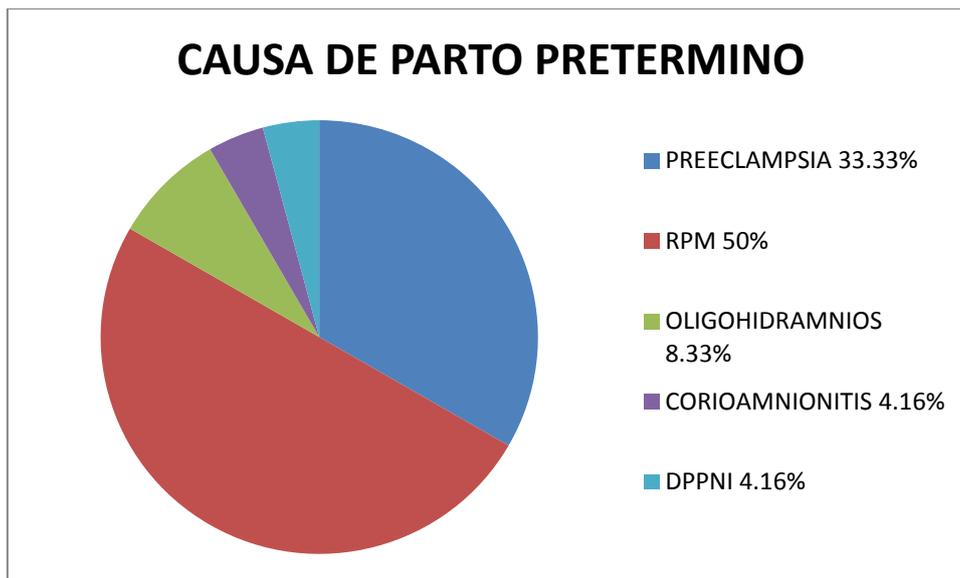


Ilustración 15

La ruptura prematura de membranas fue la causa de parto pretérmino en 12 pacientes de los cuales se desarrollo la enfermedad en 19 ojos (Ilustración 16)

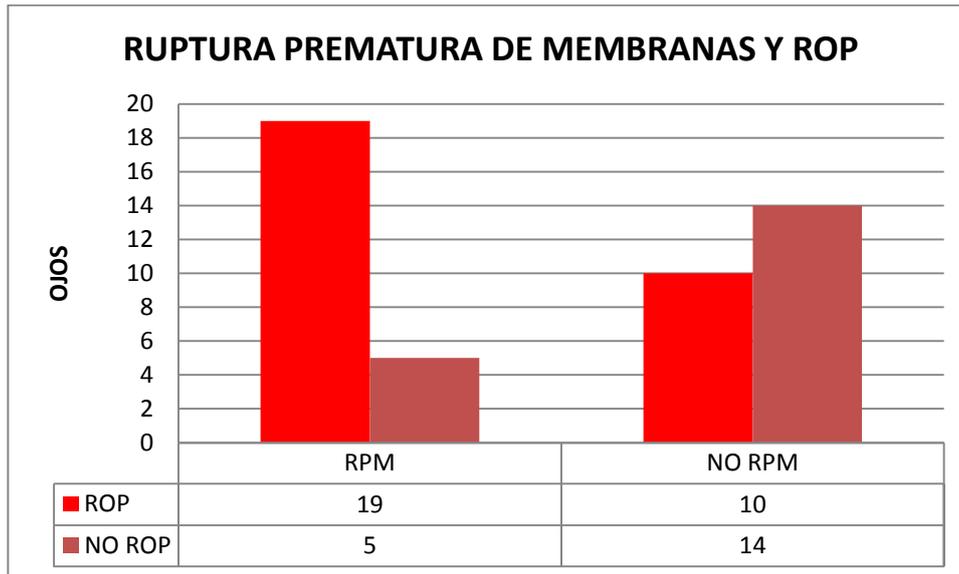


Ilustración 16

Si tomamos en cuenta la preeclampsia independientemente de la hipertensión esencial, fue la segunda causa más común de parto pretérmino, se encontró el antecedente en 8 pacientes 33.33% de los cuales 3 desarrollaron ROP. El OR fue de 0.23 en comparación con los que tuvieron otra causa de parto pretérmino ($p=0.0217$, ilustración 17).

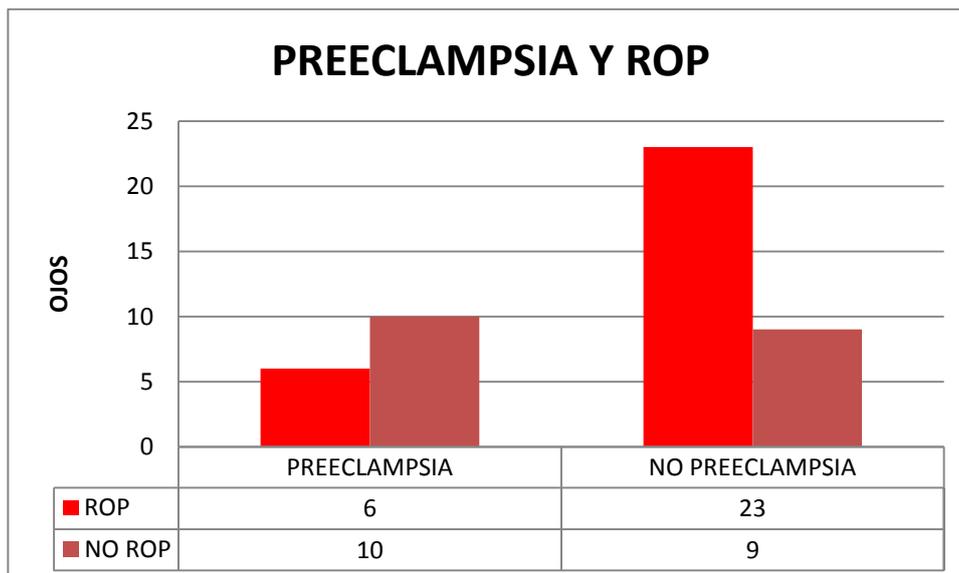


Ilustración 17

El antecedente de Oligohidramnios fue la causa de parto pretérmino en 2 pacientes (8.33%) mismos que desarrollaron ROP. No se establece una relación estadísticamente significativa ($p= 0.4928$, ilustración 18).

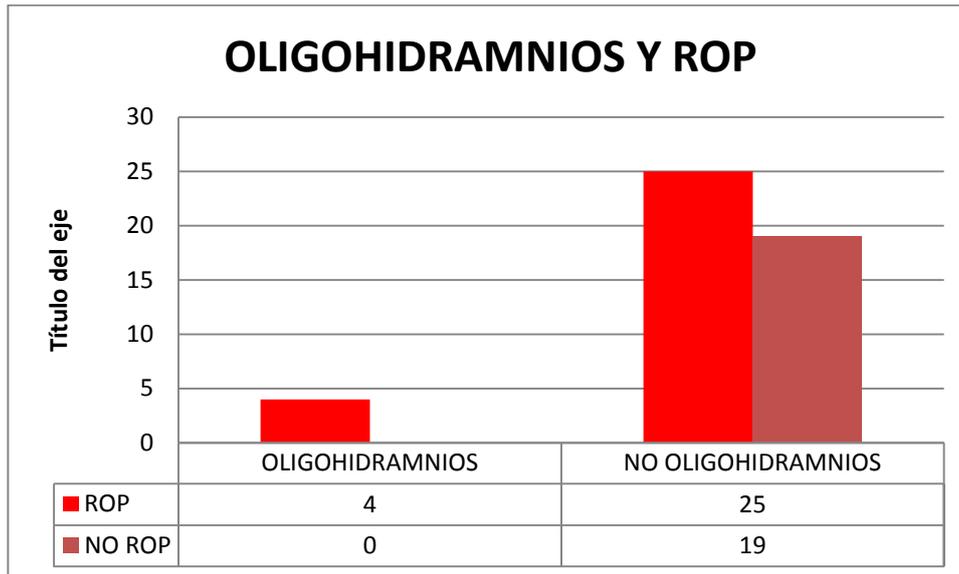


Ilustración 18

Los pacientes con antecedente de DPPNI y CORIOAMNINITIS como causa de parto pretérmino no se analizaron debido a la muestra tan pequeña.

En la búsqueda de madres que recibieron algún medicamento solo se documento el uso de indometacina. De las 4 que recibieron indometacina todos los pacientes presentaron ROP, encontrando un OR de 7.2 ($p= 0.0154$, ilustración 19).

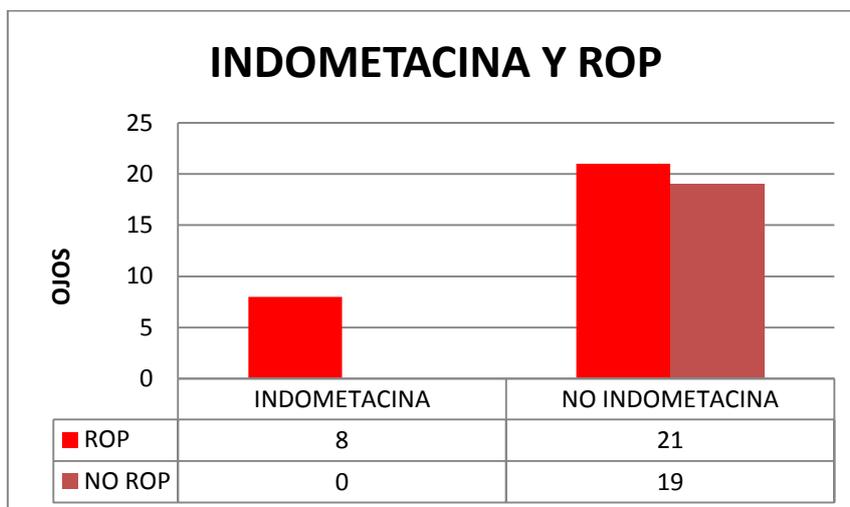


Ilustración19

El antecedente de hipertensión esencial materna estuvo presente en solo 3 pacientes de la muestra (12.5%). 1 de estos pacientes desarrollo ROP mientras los otros 2 no presentaron la enfermedad (Ilustración 20).

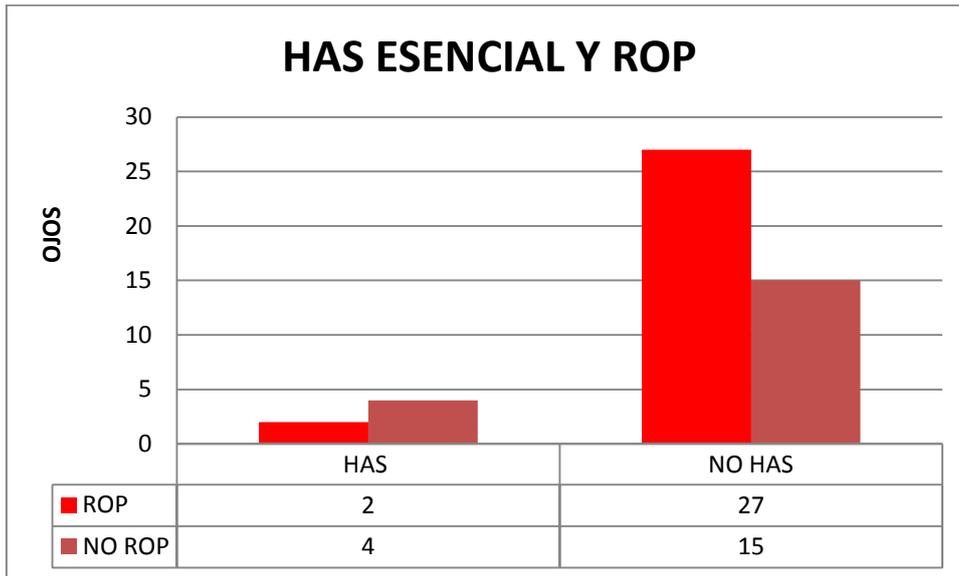


Ilustración20

Una madre desarrollo Diabetes Mellitus gestacional sin desarrollo de ROP en el prematuro OR 0.64 (p= 0.4167, Ilustración 21).

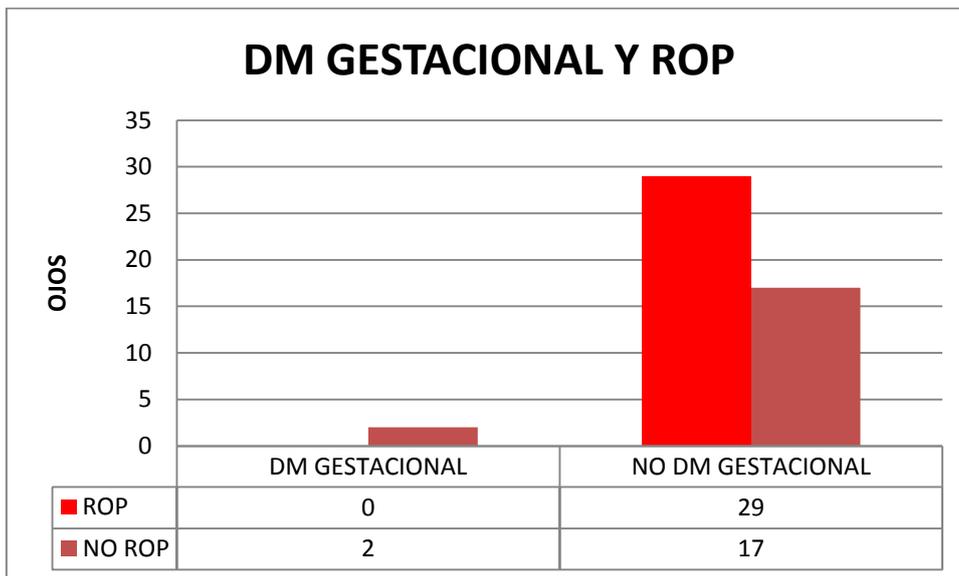


Ilustración 21

DISCUSION

Muchos países latinoamericanos incluyendo México han reportado incremento en las tasas de supervivencia de niños prematuros por la mejoría en la calidad de los cuidados neonatales y con ello también un aumento en la prevalencia de ROP. En nuestra muestra La prevalencia de la enfermedad en general fue de 62.5% , con una distribución similar por sexo con 61.54% para el sexo femenino 63.64% para el sexo masculino.

Son bien conocidos como principales factores perinatales de ROP la edad gestacional >32 SDG, el peso al nacimiento >1500 grs. y la exposición prolongada a oxígeno

De acuerdo al peso al nacimiento de los pacientes en la muestra el mayor grupo se concentro en el grupo entre 1001 y 1250grs. cabe destacar que la diferencia entre los pacientes que desarrollaron ROP y los que no fue mas notoria en el grupo entre 751 y 1000 gramos como se aprecia en la figura 4, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (0.0609)

Las estadísticas reportadas por Calderón y cols ⁴ el 66 % de la población con nacimiento pretérmino considerada prematuro tiende a encontrarse entre las edades gestacionales de 28 y 32 SDG. En el presente estudio este grupo represento 83.33% con el mayor el número de pacientes en el grupo de 27-28 SDG 41.66% así como desarrollo de ROP (51.72%) sin ser estadísticamente significativo (p= 0.0808)

En el grupo expuesto a oxígeno > 60 días los 5 pacientes (20.83%) desarrollaron ROP con un riesgo 10 veces mayor sobre el resto de la muestra (OR=10), coincidiendo con la literatura que la mayor exposición a oxígeno aumenta la prevalencia de la enfermedad entre los prematuros (p= 0.0040)

Otro factor importante en nuestro estudio fue la sepsis que se presento 91.6% y 68.18% de ellos desarrollaron ROP mientras 2 pacientes que no presentaron sepsis no tuvieron la enfermedad. La diferencia fue estadísticamente significativa p= 0.0199.

La ruptura prematura de membranas es quizá la patología más asociada al parto pretérmino y a complicaciones neonatales. En nuestro grupo esta fue la causa más común del parto pretérmino (50%) notando una diferencia en la prevalencia de ROP entre estos pacientes y aquellos con otra causa de parto pretérmino (OR 5.32) pero no estadísticamente significativo ($p= 0.0977$)

La edad materna al momento de la concepción puede considerarse un factor de riesgo de desarrollo de ROP a partir de los 40 años ya que en nuestro estudio en este grupo el total de pacientes (4 pacientes) desarrollaron ROP (8 ojos) OR=19 $p= 0.0154$

La indometacina prenatal se encontró como factor de riesgo con un OR de 7.2 ($p= 0.0154$). Este resultado fue estadísticamente significativo $p=0.0154$ sin embargo en el momento del cuestionario algunas de las madres no recordaban con exactitud los medicamentos administrados

Yu XD, y cols, en China habían reportado en 2012 que la preeclampsia es un factor protector para desarrollo de Retinopatía del prematuro en el paciente pretérmino, con un OR de 0.65.⁷ en nuestro estudio también se encontró la preeclampsia como factor protector con un OR de 0.23.

En el grupo de pacientes cuyas madres tenían el antecedente de HAS La diferencia entre desarrollo de ROP no fue estadísticamente significativa por lo que no puede asociarse un factor predisponente ni protector ($p= 0.1966$). Pero de todos los pacientes con antecedente de hipertensión arterial esencial el porcentaje de los afectados por ROP fue de 33.33% coincidiendo con lo planteado en la hipótesis. Cabe destacar que el paciente que presento la enfermedad en este caso fue un grado 5 en ambos ojos sin embargo este paciente tenía otros antecedentes de comorbilidad (exposición a oxígeno mayor a 60 días, aumento de peso materno de 26 Kg y DM materna previa al embarazo).

La DM gestacional no se considero por si sola factor de riesgo (OR 0.64, p= 0.4167).

CONCLUSIONES

Dado que el tamaño de la muestra fue pequeño se debe continuar con el estudio para obtener resultados más concretos, en particular el grupo de madres con patología hipertensiva previa al embarazo o factores prenatales no estudiados,

Resultan particularmente interesantes los resultados sobre las madres que padecieron preeclampsia en este y otros estudios. Considerando que cada día son más casos de nacimientos prematuros y una de las causas principales sigue siendo esta patología. Por lo que valdría mucho la pena estudiar este grupo de población en un futuro estudio para determinar si esta aparente protección se debe a condiciones propias de la fisiopatología de la enfermedad en el desarrollo vascular retiniano del niño o quizás tenga relación con alguno de los medicamentos utilizados para tratarla

En general cada vez existe más información útil que debemos estudiar mas a fondo para hacer una mejor medicina preventiva a todas las mujeres que deseen embarazarse , y así prevenir en lugar de tratar las múltiples secuelas en los prematuros como es la retinopatía del prematuro en estadio severos.

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Estudio de Investigación: Relación de antecedentes maternos y prenatales con desarrollo de retinopatía del prematuro

Investigadores:

Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez. Médico oftalmólogo adscrito al servicio de Oftalmología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. José Luis Jiménez García. Médico residente del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Este es un proyecto de investigación para conocer los antecedentes personales patológicos (enfermedades que yo padezco o padecí que no se relaciona directamente con el embarazo), y las enfermedades que presenté durante el embarazo, así como la evolución del embarazo y las dependencias (sustancias medicas o de otra índole que consumí antes o durante el embarazo) se me preguntaran para la realización de este estudio, el cual se me explica que no interviene para el tratamiento de mi hijo solo es un cuestionario de evaluación el cual ya se pudo hacer preguntado desde el inicio de mi embarazo. Y mi participación en el estudio será totalmente voluntaria, por lo que si no estoy de acuerdo en participar, y en caso de no cooperar para responder el cuestionario, no se me forzara a realizarme las preguntas propuestas y se dará por terminado mi participación. Así mismo, estoy consciente de que el estudio realizado a mi hijo (a) este estudio se realiza de forma habitual o bien es parte de la exploración rutinaria para descartar alguna enfermedad en el ojo por ser prematuro principalmente una enfermedad llamada retinopatía del prematuro que de no detectarse a tiempo puede traer consecuencias graves como desprendimiento de retina o ceguera. Se me ha informado que este estudio no interfiere con su tratamiento, ni pondrá en riesgo su atención médica.

Al aceptar mi participación y de mi familiar no se me obliga a responder a ninguna pregunta que no esté de acuerdo, y estoy en derecho de no contestar.

Este estudio no representa ningún riesgo para mi familiar ya que no se realizara ninguna acción sobre el cuerpo que pudiera perjudicarlo, también se me explicó que tampoco aportará beneficio a mi familiar directamente, solo los beneficios que pudiese arrojar la investigación para el desarrollo médico futuro.

Este estudio es totalmente gratuito por lo que no recibiré dinero por mi participación. Mi identidad será confidencial así como la de mi hijo(a) y la información obtenida será solo utilizada para la investigación. Aceptó que mi familiar participe en este estudio, se me ha explicado cada punto y he quedado conforme y sin tener dudas al respecto.

NOMBRE DEL PACIENTE

NO DE AFILIACIÓN

NOMBRE DEL FAMILIAR (parentesco)

FIRMA DEL FAMILIAR

NOMBRE DE TESTIGO

FIRMA DE TESTIGO

ANEXOS II. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Sección 1

ESTA SECCION SE CONTESTARA POR EL MEDICO TESISTA

Nombre _____

Afiliación _____

A. ANTECEDENTES DEL PACIENTE PREMATURO.

1. Desarrollo retinopatía del prematuro: SI _____ NO _____

Esta sección será contestada por la madre ***paciente*** _____
Teléfono _____

ANTECEDENTES MATERNOS

A. ANTECEDENTES PRENATALES

1. Edad de la madre al momento de la concepción: ____ años
2. Eclampsia: si: _____ no: _____
3. Preclampsia: si: _____ no: _____
4. Diabetes Gestacional: si: _____ no: _____
5. Otra Patología: si: _____ no: _____ especificar: _____
6. Estuvo con medicamentos durante el embarazo
Si: _____ no: _____ especificar: _____

Esta sección será contestada por la madre

E. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS MATERNOS

1. ¿Padece Diabetes Mellitus previo al embarazo?

Si() no()

2.- ¿Padece Hipertensión arterial previo a su embarazo?

Si() no()

3.- ¿Padece alguna enfermedad crónica previo al embarazo?

Si() no()

En caso afirmativo especificar cual: _____

ANEXO III CLASIFICACION INTERNACIONAL DE ROP AGUDA:

ROP Aguda (International Committee on Classification of Acute ROP)

Localización

Zona I: retina posterior dentro de un círculo de 60° centrado en el nervio óptico

Zona II: desde el círculo posterior (zona I) hasta la hora serrata nasal anteriormente

Zona III: retina periférica temporal restante.

Extensión: número de horas de reloj afectadas.

Gravedad

Estadio 1: presencia de una línea de separación entre la retina vascularizada y no vascularizada.

Estadio 2: presencia de una línea de delimitación que tiene altura, anchura y volumen (reborde).

Estadio 3: reborde con proliferación fibrovascular extra retiniana (puede ser leve, moderada o grave, a juzgar por la cantidad de tejido proliferativo presente).

Estadio 4: desprendimiento de retina subtotal.

A. Extrafoveal.

B. Desprendimiento de retina que incluye la fovea.

Estadio 5: desprendimiento de retina total con chimenea: Anterior

Posterior

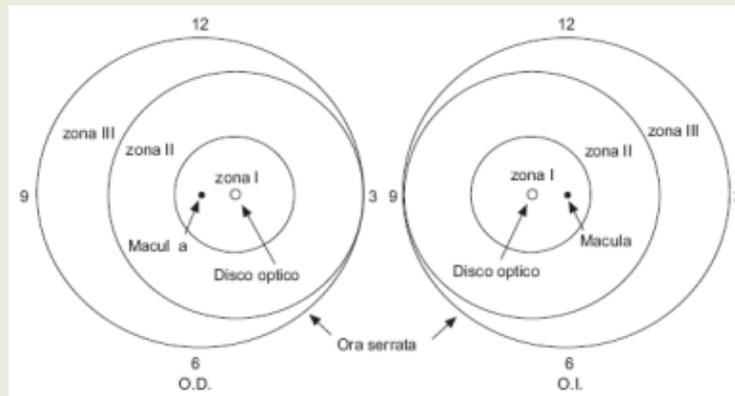
Abierta	Abierta
Estrecha	Estrecha
Abierta	Estrecha
Estrecha	Abierta

ANEXO IV MATERIAL NECESARIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE NEONATOLOGÍA

MATERIAL NECESARIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE NEONATOLOGÍA

Ficha clínica estandarizada: protocolo internacional	Lupa esférica de 25 a 28 dioptrías
Monitor de oximetría de pulso, frecuencia cardíaca y tensión arterial	Tropicamida 2.5% / Proparacaina 0.5%
Vigilancia continua de signos vitales	Blefarostato pediátrico
Oftalmoscopia binocular indirecto	Depresor escleral

El personal médico especializado (oftalmólogo y neonatólogo o pediatra) deberá llevar la ficha clínica estandarizada para documentar, clasificar y recodar los hallazgos



Se deberá realizar por un oftalmólogo experimentado en la sala de UCIN tras amplia dilatación pupilar y con el uso de especulo o blefarostato e indentador escleral neonatal por medio de un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente convergente esférica. Se debería visualizar toda la retina.

V. CRONOGRAMA 2012-2013:

ACTIVIDAD		OCTUBRE 2012	NOVIEMBRE 2012	DICIEMBRE 2012	ENERO 2013	FEBRERO 2013	MARZO 2013	ABRIL 2013	MAYO 2013	JUNIO 2013	JULIO 2013	AGOSTO 2013	SEPTIEMBRE 2013	OCTUBRE 2013	NOVIEMBRE 2013	DICIEMBRE 2013	ENERO 2014	FEBRERO 2014	
		REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	PROYECTADO	X															
	REALIZADO	X																	
ELABORACIÓN DEL MARCO TEÓRICO	PROYECTADO	X																	
	REALIZADO	X																	
REDACCIÓN DEL PROTOCOLO	PROYECTADO		X																
	REALIZADO			X															
REVISIÓN Y AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO	PROYECTADO				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	REALIZADO																		X
RECOPIACIÓN DE DATOS	PROYECTADO																		X
	REALIZADO																		X
ANÁLISIS DE DATOS	PROYECTADO																		X
	REALIZADO																		X
ELABORACIÓN DE INFORME FINAL	PROYECTADO																		X
	REALIZADO																		X

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 Sep;87(2):F78-82. Review. PubMed PMID: 12193510; PubMed Central PMCID: PMC1721447.
- 2.- Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. Curr Opin Pediatr. 2011 Apr;23(2):173-8. Review. PubMed PMID: 21150442; PubMed Central PMCID: PMC3319383
- 3.- Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada Jr ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. Clin Ophthalmol. 2011;5:1687-95. Epub 2011 Dec 1. PubMed PMID: 22174577; PubMed Central PMCID: PMC3236714.
- 4.- Calderón Guillén J, Vega Malagón G, Velásquez Tlapanco J, Morales Carrera R, Vega Malagón AJ. [Maternal risks factors associated with pre-term childbirth]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005 Jul-Aug;43(4):339-42. Spanish. PubMed PMID: 16164851
- 5.- Rodríguez Guzmán LM, Romero Tinoco P, Andrade García M, Velázquez Luna M, Rodríguez García R. [Prevalence of low weight at birth and related factors]. Ginecol Obstet Mex. 2005 Mar;73(3):132-6. Spanish. PubMed PMID: 21961351.
- 6 Holmström G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Aug;75(7):628-35. PubMed PMID: 8822655.
- 7.- Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. Pediatrics. 2012 Jul;130(1):e101-7. doi: 10.1542/peds.2011-3881. Epub 2012 Jun 4
- 8.- Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD, Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1998 May;116(5):601-5.
- 9.- Fielder AR, Levene MI. Screening for retinopathy of prematurity. Arch Dis Child. 1992 Jul;67(7 Spec No):860-7. Review. PubMed PMID: 1519990; PubMed Central PMCID: PMC1590428.
- 10.- Deteccion, Diagnostico y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro, Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010
- 11.- Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro, Lineamiento técnico, Secretaría de Salud, México 2007
- 12.- Huang ZN, Yin DM, Huang DR, Liang SX. [Screening analysis of retinopathy of prematurity and treatment of threshold retinopathy of prematurity]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2006 Jun;42(6):496-500. Chinese. PubMed PMID: 16857127.
- 13.- Lomuto CC, Galina L, Brussa M, Quiroga A, Alda E, Benítez AM, Bouzas L, Dinerstein NA, Erpen N, Falbo J, Manzitti J, Marinaro S, Nieto R, Sepúlveda T, Visintín P. [Laser treatment for retinopathy of prematurity in 27 public services of Argentina]. Arch Argent Pediatr. 2010 Apr;108(2):136-40. Spanish. PubMed PMID: 20467709.