



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional De Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“RETINOPATÍA DEL PREMATURO, SU INCIDENCIA EN LOS
ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN
“NEONATOLOGÍA”**

PRESENTA

DRA. CHRISTIAN MONSERRAT ESPERILLA PINTO

**DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
Dr. René Humberto Barrera Reyes
Director de tesis**

**Dr. René Humberto Barrera Reyes
Asesor Metodológico**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

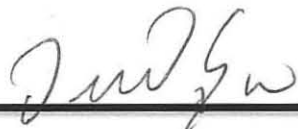
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“RETINOPATÍA DEL PREMATURO, SU INCIDENCIA EN LOS
ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL”**



**Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Director de Educación en Ciencias de la Salud**



**Dra. Silvia Romero Maldonado
Profesor titular del curso**



**Dr. René Humberto Barrera Reyes
Director de tesis**



**Dr. René Humberto Barrera Reyes
Asesor metodológico**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“RETINOPATÍA DEL PREMATURO, SU INCIDENCIA EN LOS
ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UNA INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL”**

Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Director de Educación en Ciencias de la Salud

Dra. Silvia Romero Maldonado
Profesor titular del curso

Dr. René Humberto Barrera Reyes
Director de tesis

Dr. René Humberto Barrera Reyes
Asesor metodológico

AGRADECIMIENTOS

A Dios por que bajo su bendición nos permitimos presentar este trabajo
de tesis.

A mi asesor por su coordinación y asesoría en este proyecto.

A mis padres, por haberme proporcionado la mejor educación y
lecciones de vida.

En especial a mi padre, por haberme enseñado que con esfuerzo ,
trabajo y constancia todo se consigue, y que en esta vida nadie regala
nada.

En especial a mi madre, por cada día hacerme ver la vida de una forma
diferente y confiar en mis decisiones.

A mis compañeros , con los que he compartido grandes momentos.

A mis amigos, por estar siempre a mi lado.

A todos mis familiares, por su apoyo.

En especial a mi papá Chonchin y mamá Mirtha por haberme aportado
todo desde pequeña.

A todos aquellos que siguen estando cerca de mí y que regalan a mi
vida algo de ellos.

INDICE

Resumen.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Marco teórico.....	6
Hipótesis.....	26
Objetivos.....	26
Justificación.....	27
Material y Métodos.....	28
Resultado.....	31
Discusión.....	34
Conclusiones.....	39
Bibliografía.....	40
Anexos.....	47

RESUMEN

Con el objeto de evaluar la incidencia de retinopatía del prematuro, se estudiaron retrospectivamente 714 recién nacidos de pretermino de muy bajo peso de nacimiento <1500 gramos ingresados a la UCI Neonatal del Instituto Nacional de Perinatología de enero 2004 a diciembre 2013. Se pesquisaron 183 recién nacidos (RN), correspondiendo a una incidencia global de 26%. La incidencia fue de 12.43% en los niños con peso de nacimiento inferior a 1500g a 1000g, y de 61.1% en aquellos con peso entre 999g a 501g y de 100% en menores de 500g. El 23.66% de los RN presentó una retinopatía en etapa I. El promedio de días con oxígeno adicional, en ventilación mecánica, y el número de episodios de hiperoxemia fue significativamente mayor en los RN con retinopatía del prematuro. El porcentaje de episodios de episodios de hipoxemia, de hipercarbia, de acidosis, de apnea y de sepsis fue significativamente mayor en los RN con retinopatía del prematuro. Se concluye que la retinopatía del prematuro es una enfermedad multifactorial, siendo por este motivo difícil su prevención. El examen oftalmológico de rutina durante la hospitalización del RN de muy bajo peso es fundamental a fin de detectar posible retinopatía.

ABSTRACT

With the objective of evaluating the incidence in retinopathy of preterm newborns (RP), a retrospective study of 714 preterm, low birth-weight infants <1500g who were admitted to the neonatal ITU of Instituto Nacional de Perinatología from January 2003 to December 2013 . Was carried out 183 newborns with at least some degree of retinopathy were detected for an overall incidence of 26%. In babies weighing between 1499g to 1000g the incidence was 12.43%, and 61.1%

in those weighing between 999 to 501g and 100% in those weighing less than 500g. 23.66% presented with retinopathy grade 1 and % retinopathy grade 2. The average number of days of additional oxygen, mechanical ventilation and episodes of hiperoxygenaemia was significantly higher in those with RP . The percentage of episodes of hipoxia, hipercapnia , acidosis, apnea and sepsis was also significantly higher in the newborn with RP . We concluded that RP is a multifactorial entity and for this reason is difficult to prevent. Routine ophthalmic examination in low birth weight babies is fundamental in order to detect possible retinopathy.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer cuál es la incidencia de Retinopatía del prematuro en los recién nacidos con peso bajo al nacer menor de 1500g ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Perinatología.

MARCO TEÓRICO

La retinopatía del prematuro (ROP) aunque no se identificaba como tal, ocurría antes de 1940. Así, según Unsworth (1) ya fue descrito un caso en 1820, pero no se identificó como una nueva patología hasta 1942 por Terry (2), quien la describió como una forma especial de persistencia del vítreo primario. Desde entonces hasta la actualidad, podemos diferenciar cuatro periodos.

1- Primer periodo: desde la primera descripción de la enfermedad, hasta que se le relacionó, a principios de los cincuenta, con el oxígeno que, por aquel entonces, se aplicaba frecuentemente de manera poco controlada. Se presentó como una

nueva epidemia de ceguera. Flynn (3) cita que Silverman calculó que en este decenio se produjeron 7000 ciegos en Estados Unidos y 10000 en todo el mundo. Se publicaron multitud de casos (el mismo Terry 1942 y 1945) y se buscó, sin éxito, la causa de esta nueva enfermedad (4). Fueron Owens y Owens (7) quienes realizaron la primera clasificación de la ROP, al observar varios estadios de retinopatía, en 200 prematuros examinados con oftalmoscopio directo. Estos mismos autores la catalogaron como una retinopatía con proliferación neovascular, que era la causante del desprendimiento de retina y de las membranas retrolentales típicas.

2- Segundo periodo: abarca la década de los cincuenta y la de los sesenta. En este tiempo se estableció la relación entre el O₂ y la ROP y se perfeccionaron diversas técnicas y aparatos para el mejor control de su administración. La primera en relacionar la oxigenoterapia con la aparición de retinopatía, fue K. Campbell (8) en 1951, al observar diferencias en la frecuencia de la enfermedad en tres hospitales con diferente aplicación de oxígeno. Estos hallazgos, que hacían responsable de la enfermedad al oxígeno, fueron apoyados por Patz (9), en un estudio prospectivo y por varios autores en otro estudio multicéntrico dirigido por Kinsey (10). Sin embargo, al restringir el O₂, se observó un aumento del daño cerebral y de la mortalidad en prematuros, sin desaparecer, como contrapartida, las etapas terminales graves de la ROP. Cross (11) calculó que por cada caso prevenido de ceguera por ROP, 16 lactantes murieron en Estados Unidos por falta de oxígeno. No obstante, el número total de niños afectados por esta enfermedad disminuyó claramente.

3- Tercer periodo: década de los setenta. Como consecuencia del desarrollo y

perfeccionamiento de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros fue aumentando. También lo hizo la ROP, y se hizo patente que el oxígeno no era el único factor de riesgo. Así, se pensó, que la ROP tenía un origen multifactorial y se consideraron como otras posibles etiologías (12) las siguientes: carácter inmaduro de la retina y otros órganos, déficit de vitamina E, hiperoxia, hipoxia, hipercapnia, apnea, acidosis, sepsis, infecciones, etc.

4- Cuarto periodo: desde finales de los setenta hasta la actualidad, Con el uso generalizado del oftalmoscopio indirecto y los depresores esclerales se logra visualizar toda la retina, pudiendo decir con certeza cuando está totalmente vascularizado y por lo tanto, cuando no son necesarias nuevas revisiones o cuando, en otras palabras, ya no existe el riesgo de desarrollar ROP, si no lo había hecho previamente. En este periodo también se cambia la denominación de la enfermedad, llamándose “retinopatía del prematuro”, reservándose el término de “fibroplasia retrolental” para las fases terminales de la enfermedad, en las que existe leucocoria. También surge la necesidad de consensuar un diagnóstico común por estadios a escala internacional y la aplicación del tratamiento en un estadio determinado, para lo que se reúnen en varias ocasiones un comité de expertos. Frutos de estas reuniones han sido:

- a- Clasificación internacional de 1984 (13) y 1987 (14).
- b- Protocolo de actuación (15).
- c- Utilización de la crioterapia de 1993 (16).

En cuanto a la etiología, el asunto no está clarificado del todo, y aunque se está de

acuerdo en que es multifactorial, se cuestiona el papel preponderantemente atribuido hasta entonces a la administración del oxígeno (17). En contraste con los decenios de 1940 y 1950, cuando los lactantes más sanos expuestos a un ambiente rico en oxígeno parecían ser los más susceptibles, en la unidad de cuidados intensivos neonatales de la actualidad los niños más enfermos con el menor peso al nacer son los más susceptibles de padecer la ROP. El peso al nacer abruma literalmente todas las demás variables de riesgo de la enfermedad (6).

EPIDEMIOLOGÍA

FRECUENCIA

Basándonos en un estudio multicéntrico (18) publicado en 1991, en el que revisaron a 4099 lactantes con menos de 1250 gramos de peso al nacer, diremos que más de 90% de los que pesaron menos de 750 gramos al nacer presentaron algún grado de ROP. Afortunadamente muchos curan solos, el 40% presenta una enfermedad moderadamente severa y tan solo el 18% una ROP severa. Tanto la frecuencia como la severidad de la ROP aumentaban cuanto menor era el peso o la edad gestacional. El sexo no afectó la incidencia de la enfermedad, mientras que los partos no gemelares y el nacer en el hospital definitivo (no trasladado), reducen significativamente el riesgo de padecer retinopatía severa.

ETIOPATOGENIA

La ROP es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos recién formados, por lo que es importante revisar brevemente la formación de los vasos sanguíneos en

la retina. Según la teoría de Ashton (19), las células fusiformes mesenquimatosas, son las precursoras vasculares que proceden de la vaina de la arteria hialoidea y surgen del disco óptico a las 16 semanas de embarazo. Desde aquí, recorren la superficie retiniana en forma de onda, llegando al extremo de la retina, la ora serrata, del lado nasal, hacia las 36 semanas de embarazo. Como la papila está situada nasalmente con relación al centro de la retina, el espacio retiniano de la zona temporal es mayor, por lo que cuando ha acabado la vascularización de la zona nasal (hacia el octavo mes) queda en el sector temporal un área semilunar aún no vascularizado. Esta zona no acaba de vascularizarse hasta el noveno mes, y en algunos niños nacidos a término aún no ha finalizado este proceso. Este hecho explicaría los casos de retinopatía aparecidos en niños no prematuros y la preponderancia de la enfermedad en la retina temporal. El precursor vascular, mesénquima, crece en la capa de fibras nerviosas de la retina para formar unos cordones que se organizarían en forma de red, para más tarde canalizarse formando así los primeros vasos. En su borde de salida hay una delicada red de capilares, similar a una malla de alambre que, por absorción y remodelación, da origen a arterias y venas maduras rodeadas por una malla capilar (20).

Hay que señalar que hay una gran variación individual en el grado de vascularización, así como el hecho relativamente frecuente de que el nivel de madurez vascular no es simétrico en ambos ojos. Como cuanto mayor es el grado de inmadurez vascular más propensión hay a la aparición de retinopatía estos casos de asimetría tienden a cursar con diferente afectación entre un ojo y otro (21).

FISIOPATOLOGÍA

Durante el tiempo en que están creciendo, los vasos son especialmente vulnerables a las lesiones y se pueden obliterar por varios agresores (radicales libres de oxígeno (22), disminución del pH o de la temperatura).

Para explicar las observaciones oftalmoscópicas, Flynn y colaboradores (23) (24) postularon la siguiente secuencia.

A. Una lesión producida por agentes dañinos destruye el endotelio vascular en su parte más vulnerable, es decir, en donde acaba de diferenciarse del mesénquima para formar una red capilar primitiva (las células migratorias más periféricas son las que están sometidas a la acción de los radicales libres de oxígeno producidos en la coroides, en caso de hiperoxia).

B. Dos tejidos, el mesénquima y las arterias y venas maduras, sobreviven y se unen a través de los pocos conductos vasculares remanentes. La supervivencia de estos tejidos constituye la respuesta o reacción vascular a la agresión. Forman una estructura que sustituye el lecho capilar destruido: el cortocircuito arteriovenoso en el mesénquima.

C. El cortocircuito arteriovenoso en el mesénquima. Esta peculiar estructura vascular, que no se ve en otra retinopatía y forma una línea de demarcación definida entre la retina vascular y la avascular, está compuesta de un nido de células endoteliales mesenquimatosas primitivas y en maduración, alimentadas por arterias y venas maduras. No se encuentran capilares en la región del cortocircuito. Es esta estructura

la lesión patognomónica de la ROP aguda. Cuanto más posterior es su localización y mayor es la circunferencia de la vasculatura en desarrollo afectada, más severo será el pronóstico para el ojo. Después de la lesión cesa todo el desarrollo vascular del ojo. Esto puede durar de días a meses, durante los cuales hay pocos cambios en los datos oftalmoscópicos. Los tejidos que forman el cortocircuito empiezan a engrosarse y la estructura que originalmente era gris-blanca cambia de rosa a salmón y luego a rojo. Durante este periodo, cuando se reanuda la actividad vasculogénica en la retina, se decide la suerte del ojo. Si las células dentro del cortocircuito se dividen y diferencian en un endotelio capilar normal, forman tubos endoteliales primitivos y a la fluorangiografía se ve, en vez de una estructura gruesa sin luz que reviste el cortocircuito, un borde regular “en cepillo” de capilares que con el tiempo crecen hacia la retina avascular y proporcionan irrigación sanguínea. Esta es la esencia del proceso de regresión que por fortuna ocurre en más de 90% de los casos de ROP. Si, por desgracia, las células primitivas dentro del cortocircuito se multiplican y rompen a través de la membrana limitante interna de la retina, pero no se diferencian como endotelio normal, crecen hacia el vítreo, sobre la superficie de la retina y el cuerpo ciliar hasta el ecuador del cristalino.

Así, en el proceso de reparación, la neovascularización puede remitir, avanzando los vasos por la retina hasta la vascularización completa con mínimas secuelas, o por el contrario, pueden aparecer hemorragias vítreas y cicatrices. Estas últimas, remiten con menor probabilidad permanecen estables o se retraen lentamente, produciendo pliegues o desgarros de retina, que pudieran acabar desprendiendo la retina en la

adolescencia o más tarde (25).

Los factores que regulan el proceso se desconocen en gran parte. Lo que es clínicamente evidente, como se señaló, es que cuanto más posterior sea la enfermedad y mayor la porción de vasculatura en desarrollo afectada, peor será el pronóstico para el ojo. Según cita Goddé—Jolly (12), los siguientes autores: Kretzer, Jhonson y Hittner han concedido un papel primordial en la inducción de la neovascularización a las células fusiformes mesenquimatosas. Los signos de sufrimiento se pueden ver con el microscopio electrónico al nivel de las uniones de dichas células fusiformes, apreciándose una zona muy densa, como si estuvieran soldadas. Este fenómeno puede deberse a la acción de los radicales libres de oxígeno y también a otros factores como la disminución del pH o de la temperatura. Cuando las células fusiformes están soldadas entre sí, su migración y la vasoformación normal se interrumpen, segregando, las células de vanguardia, factores angiogénicos que explicarían la proliferación de los neovasos anómalos. Cuando los vasos penetran en el vítreo, se acompañan de miofibroblastos que probablemente sean la causa de la ulterior tracción sobre la retina ~ Los mioblastos nacidos de células situadas en el límite entre la retina vascularizada y la no vascularizada atraviesan la limitante interna e invaden el vítreo formando membranas intravítreas con poder contráctil, gracias a los filamentos de actina que poseen, pudiendo provocar así, un desprendimiento de retina traccional (12).

ETIOLOGÍA

Las causas de la lesión vascular retiniana inicial siguen siendo poco claras, pero es obvio que son múltiples.

La retinopatía del prematuro aparece condicionada por tres factores fundamentales: grado de inmadurez vascular, acción del oxígeno y factores tisulares.

1. Grado de inmadurez vascular

En el momento del nacimiento, la inmadurez del ojo del recién nacido pretérmino se manifiesta en mayor o menor grado en todas sus partes, y muy particularmente en la vascularización retiniana.

El fondo del ojo del recién nacido pretérmino tiene un aspecto hipopigmentado y se hace más grisáceo hacia la periferia temporal, donde acaban las últimas ramas de los vasos retinianos. El área de transición entre la zona vascularizada y la avascular grisácea es progresiva, sin límite preciso. Si evoluciona hacia ROP, entre la zona de retina vascularizada y la avascular aparece un límite bien definido por vasoconstricción y obliteración de los vasos más inmaduros (la llamada barrera de Flynn, constituida fundamentalmente por derivaciones arteriovenosas mesenquimales adquiridas). La presencia de esa línea de separación es la característica diferencial entre el fondo de ojo de un prematuro normal y el de un prematuro con una retinopatía incipiente. A mayor grado de inmadurez, más probabilidades de lesión y mayor gravedad de la misma, ya que la línea de derivaciones estará más próxima al polo posterior y será más extensa.

2. Oxígeno

Estudios realizados en modelos animales (26) y la experiencia con lactantes humanos de la década de los cuarenta, han demostrado que los niveles elevados y prolongados de oxígeno en sangre son uno de los motivos por los que los vulnerables vasos retinianos en formación se obliteran (27). Sin embargo muchos de los lactantes con ROP no tuvieron hiperoxia significativa.

El no haber podido definir una relación cuantitativa entre el oxígeno y la ROP ha llevado a Silverman a cuestionar el “dogma del oxígeno”. De hecho, ha estado claro durante algún tiempo que el oxígeno y el peso al nacer no son, en absoluto, los únicos parámetros que determinan la aparición de la ROP (28).

- Parece estar implicada la duración del tratamiento con oxígeno, más que su concentración.

No se estableció una relación clara entre ninguna PaO_2 y la ROP. (En un grupo de bebés con peso menor de 1250 g al nacer, hubo una relación sugestiva entre el número de valores de PaO_2 por arriba de 150 mm Hg y la ROP.) Evidentemente, a mayor tiempo de exposición a altas concentraciones de oxígeno, mayor posibilidad de lesión retiniana. De hecho, la mayoría de los casos de retinopatía aparecen en niños expuestos más de ocho o diez días. Un nivel de oxígeno de 160 mm Hg o más es definitivamente tóxico para los vasos inmaduros en un periodo de seis horas, y la exposición de más de dos días a una P_{O_2} superior a 70-80 mm Hg tiene un efecto vasoobliterativo sobre la retina inmadura; pero no hay datos concretos sobre la

relación entre el tiempo de exposición y la lesión tisular (21).

- En estudios realizados con ratas, se ha encontrado mayor grado de asociación, con la ROP, con las fluctuaciones en la concentración de oxígeno y la hipoxia, que con la hiperoxia (29).
- La hiperoxigenación sostenida en lactantes prematuros puede no dar origen a la ROP.
- La ROP se presenta sin la administración de oxígeno en lactantes a término, en anencéfalos que mueren al nacer y en lactantes con cardiopatía cianótica (30).
- No se han encontrado efectos positivos de la vigilancia constante del oxígeno con métodos como el pulsioxímetro o la determinación de O₂ transcutánea (31) excepto en el estrato de mayor peso al nacer (1100 a 1300 g), en los cuales es probable que la ROP sea la más leve y menos frecuente (6) Hay que insistir en el hecho de que el controlar la PO₂ no previene totalmente la aparición de la retinopatía del prematuro, aunque su incidencia haya disminuido claramente.

En cualquier caso, la acción del oxígeno sobre la retina inmadura desencadena las siguientes etapas (5).

1. Vasoconstricción arteriolar y obliteración de los vasos más inmaduros en el límite de la retina vascularizada. La vasoobliteración, que está producida por una sustancia secretada por las células endoteliales (endotelina 1) (32), es directamente proporcional al grado de inmadurez vascular, a la PO₂ y al tiempo de exposición.

2. Edema del tejido retiniano hipóxico.
3. Neovascularización reactiva a la hipoxia.
4. Pérdida de contenido de esos neovasos: hemorragias y exudados.
5. Formación de tejido fibrovascular retinóviteo.
6. Fibrosis y retracción de ese tejido.

El endotelio capilar es el que inicialmente se lesiona por el oxígeno. El proceso se inicia por obliteración de los capilares inmaduros de la zona situada detrás del límite de avance del mesénquima formador de los vasos retinianos normales (límite de la zona vascularizada y avascular). Durante la oxigenoterapia tendría lugar una hipoxia de las capas internas retinianas (correspondiendo al cierre de los vasos retinianos), pero la coroides nutriría las capas externas, y debido al exceso de oxígeno y a la relativa simplicidad de la retina inmadura, también podría oxigenar las capas medias y las internas.

Al suprimir la oxigenoterapia y pasar a las concentraciones de oxígeno del aire ambiente, la oxigenación coroidea disminuye y se hace insuficiente el aporte a la retina, cuyos capilares están ocluidos. Esta retina hipóxica reaccionaría liberando una sustancia vasoproliferativa angiogénica que daría lugar a la proliferación endotelial mencionada anteriormente, de manera similar a la neovascularización retiniana que aparece en otros procesos, como retinopatía diabética, oclusión venosa, etc.

No obstante, hay que señalar que, si bien el proceso vasoproliferativo es característico

del periodo en que descienden los niveles de la P02 (supresión de la oxigenoterapia), también puede aparecer con cifras de P02 altas durante la oxigenoterapia, ya que el aporte de O2 coroideo puede ser insuficiente para nutrir una retina cada vez más madura, quedando ésta en situación de hipoxia, con la consiguiente reacción vasoproliferativa. Es decir, la patogenia de la retinopatía del prematuro puede esquematizarse en dos fases:

1. Etapa precoz vasoobliterativa, por la acción del oxígeno sobre la retina inmadura.
2. Etapa vasoproliferativa, reactiva a la hipoxia retiniana.

En la primera, la vasoconstricción arterial aparece a las pocas horas de oxigenoterapia, mientras que la segunda no suele observarse antes de la cuarta o quinta semanas, generalmente cuando el niño está respirando oxígeno ambiental.

Hay una serie de reacciones químicas por medio de las cuales el oxígeno se convierte en varios radicales libres transitorios (6), sustancias muy reactivas que contienen electrones alterados. Estas sustancias, entre ellas oxígeno aislado, el radical anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, al parecer causan daños irreversibles a enzimas y a las lipoproteínas de las membranas. Los citocromos, catalasas, peroxidasas y en particular el superóxido dismutasa, son sistemas enzimáticos antioxidantes. La retina del prematuro posee una menor cantidad de estas enzimas, lo que la haría más vulnerable al efecto nocivo de los radicales libres de oxígeno. Junto con la enfermedad pulmonar crónica y las hemorragias intraventriculares, la ROP se considera como una de las “enfermedades del prematuro

por radicales libres” (22).

3. Factores tisulares

A. Vitamina E

La vitamina E es un componente estructural importante de las membranas biológicas, con interacción con los fosfolípidos de las mismas, de modo que las que poseen alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados, como las endoteliales, necesitarían abundante vitamina E para asegurar su estabilidad estructural e impedir la lesión producida por los radicales oxigenados libres. El prematuro tiene unas concentraciones séricas de vitamina E bajas en relación con el recién nacido a término. La vitamina E es el antioxidante más importante de las membranas celulares. Por este motivo se administró dicha vitamina como tratamiento profiláctico de la ROP, en los recién nacidos de riesgo. Se notó cierta mejoría, más en el grado que en la incidencia de la enfermedad (33). Para otros autores (34) (35), el uso de la vitamina E es ineficaz.

Los que en la actualidad utilizan la vitamina E, dan la dosis necesaria para mantener niveles sanguíneos entre 1,5 — 2 mg/dl, debiendo, según algunos autores, monitorizar los niveles en sangre dos veces por semana (36).

Como efectos secundarios de su utilización (37) (38) aún con niveles fisiológicos, son:

- Enterocolitis necrotizante.
- Hemorragia cerebral por competir con la vitamina K.

- Hemorragias retinianas.
- Sepsis por alteración de la respuesta inmunitaria y la depresión de la actividad bacteriostática de los leucocitos.

Así, se recomienda sopesar, estos efectos secundarios y el coste económico que supondría la administración de la vitamina E a todos los grandes prematuros, con el beneficio esperado (33).

B. Dióxido de carbono

La retención de CO₂ produce una vasodilatación que inactiva la vasoconstricción refleja al oxígeno y se produce daño por este último. A pesar de que Brown y Biglan (39) no han confirmado esta asociación, estudios recientes efectuados en ratas recién nacidas, demuestran como la hipercarbia, por sí sola, produce neovascularización retiniana (40), En los trabajos, sobre recién nacidos, no se ha demostrado el efecto deletéreo de la hipercarbia sobre la retina (41, 42).

C. Indometacina

Persiste la interrogante acerca de la influencia de este medicamento y otros similares en la etiología de la ROP, aunque los estudios realizados, parecen confirmar la ausencia de relación entre la aparición de ROP y el tratamiento con Indometacina (43, 44).

D. Corticoides

El uso prenatal de Dexametasona parece proteger del desarrollo de retinopatía por encima del estadio 2 (45), mientras que el efecto sobre la ROP en su administración posnatal, sobretodo en niños con enfermedad pulmonar crónica, es controvertido. Así algunos autores afirman que protege de la aparición de la ROP (46), otros, que su uso es indiferente con el desarrollo de la enfermedad (47) y por fin, hay quien encuentra un mayor número de formas severas entre los que fueron tratados con corticoides por su enfermedad de base (48).

E. Tratamiento con Surfactante

En cualquiera de sus presentaciones, el surfactante pulmonar exógeno, ha aumentado notablemente la supervivencia de los grandes prematuros y aunque algunos autores han observado una elevación en la incidencia de la ROP con el uso del surfactante (48), la mayoría de los estudios han comprobado que no la aumenta (49-52) o que hay una disminución de las formas severas (53,54).

F. Sangre y productos hemáticos

La hemoglobina fetal tiene una gran afección por el oxígeno. De aquí la desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina fetal. La transfusión de sangre contiene hemoglobina del adulto. El oxígeno débilmente ligado a la hemoglobina del adulto se liberará más fácilmente en vecindad del endotelio capilar neoformado (para hacer oxígeno ligado con más fuerza a la hemoglobina fetal ahora los estudios no han logrado demostrar esto. Así sangre son un factor de riesgo en la aparición de la ROP (55).

CLÍNICA

EDAD DE INICIO

El inicio de la enfermedad se produce días o semanas después del nacimiento, pero casi nunca se observa antes de la 5 semana de vida, o en la 32-36 semana postconcepcional (EG + edad cronológica). Por este motivo, el inicio de la enfermedad es más tardío cuanto más prematuro sea el niño.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

Los avances en los métodos de exploración y en los tratamientos quirúrgicos puso de manifiesto la necesidad de una nueva clasificación de la retinopatía de la prematuridad con un criterio que sirviera de base para la indicación terapéutica, por lo que oftalmólogos de varios países desarrollaron la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad, publicada por primera vez en Julio de 1984 (13), En esta clasificación se da la máxima importancia a la situación y extensión de la lesión en la retina. (Figura 1).

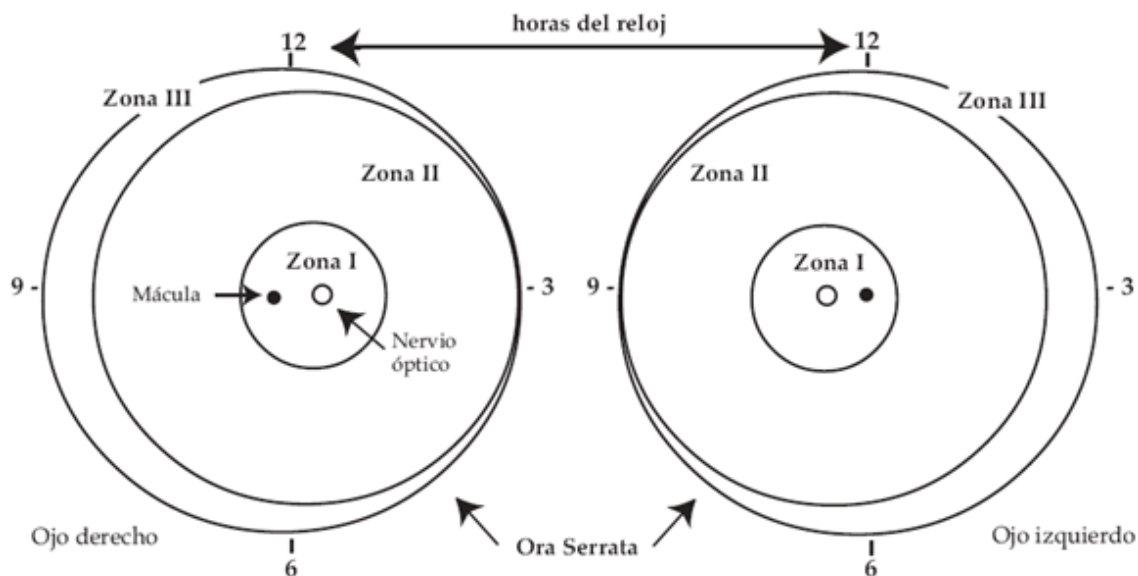


FIGURA 1. Esquema de la retina de ojos izquierdo y derecho que muestra los límites de las zonas y las horas de reloj usadas para describir la localización y extensión de la retinopatía del prematuro. Diagrama representativo del área potencial total de la retina, con la Zona I (la más posterior) rodeando simétricamente la emergencia del nervio óptico (la de desarrollo más temprano). Existe una mayor área temporal (lateralmente) que nasal (medial) (Zona III). Del lado nasal, solamente se presentan Zonas I y II.

SITUACIÓN

Para determinar la situación se divide la retina en tres zonas centradas en la papila en vez de en la mácula, debido a que el crecimiento vascular retiniano parte de allí.

Zona 1, Es un círculo que se extiende desde la papila hasta dos veces la distancia de la papila a la fovea.

Zona II Está comprendida entre el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal y el ecuador anatómico temporal. El límite temporal de esta zona es bastante inexacto.

Zona III Es la semiluna temporal anterior a la zona II. Corresponde al área que se vasculariza más tardíamente, y, por tanto, es la que más frecuentemente presenta las lesiones de retinopatía del prematuro.

EXTENSIÓN

La extensión de la lesión viene determinada por las horas de reloj afectadas. Se pueden contar tanto contiguas como acumuladas.

ESTADIO

Especificará la gravedad de la respuesta vascular anómala. Se reconocen cinco estadios:

Estadio I. Línea de demarcación. Línea fina, blancor rosada no prominente (plana), que separa la retina avascular por delante, de la retina vascularizada, por detrás. Al dirigirse hacia esa zona, los vasos se ramifican de forma anómala, fina y más numerosa de lo normal, formando arcadas en las que es difícil distinguir arteriolas y vénulas. Son perpendiculares a la línea de demarcación (en forma de delta de río). En el 80% de los casos evolucionan hacia la regresión, con curación total o secuelas mínimas.

Estadio II. Cresta. La línea de demarcación crece en grosor y altura, de color variable de blanco a rosa por la proliferación de vasos respecto al estadio anterior, y los vasos dejan el plano de la retina para entrar en esa zona elevada. Pueden verse pequeños ovillos de neovasos y tortuosidades arteriales y venosas en la superficie de la retina

por detrás de la cresta. Pueden aparecer algunas hemorragias. Ya existe fuga de colorante a partir de los neovasos y las fístulas arteriovenosas que se puede demostrar mediante angiografía (56). En la mayoría de estos casos se produce una regresión sin o con secuelas mínimas.

Estadio III Cresta con proliferación fibrovascular extrarretiniana. En este estadio aparece crecimiento fibrovascular extrarretiniano que puede estar conectado con el borde posterior de la cresta o ligeramente separado de él, o entrar en el vítreo perpendicular al plano retiniano. En la retina situada por detrás los vasos suelen ser tortuosos, engrosados y pueden verse hemorragias. Las membranas fibrovasculares forman en el vítreo bandas que se hacen coalescentes y pueden llegar a ocultar un cuadrante entero. Este estadio se divide, según la cantidad de neovasos, en tres grados: leve, moderado y grave. Este último, se caracteriza por la tortuosidad y dilatación de los vasos posteriores y tiene muy mal pronóstico. Las formas moderadas y leves pueden evolucionar hacia una regresión con secuelas de una gravedad variable o hacia el estadio IV, que es la evolución habitual de los estadios III graves.

Estadio IV Desprendimiento parcial de retina. En este estadio, el desprendimiento de retina puede producirse por exudación, por tracción o combinado. Cuando no afecta a la mácula se denomina 4 A y cuando sí hay afectación macular, 4 B.

Estadio V Desprendimiento total de retina. Por tracción del tejido proliferativo que se ha desarrollado hacia delante. El polo 7 posterior se desprende habitualmente en último lugar y la retina forma un túnel. Según las características de este túnel, se describen cuatro tipos (14). Por orden de frecuencia:

1. Desprendimiento total. El túnel permanece abierto por delante y por detrás.
2. Angostura del túnel hacia delante y atrás.

3. Abertura en su parte anterior con estenosis en la posterior.
4. Estenosis en la mitad anterior con parte posterior abierta.

Enfermedad plus

Debido a la incompetencia vascular progresiva, hay dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos con ingurgitación vascular del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea. El adjetivo “plus” se añade al estadio determinado cuando se observa ingurgitación y tortuosidad arteriovenosa en el polo posterior. Es un signo de mal pronóstico. De esta clasificación se desprende claramente que cuanto más posterior sea la alteración y mayor la extensión del tejido retiniano afectado, más grave será la enfermedad.

HIPOTESIS

La incidencia de retinopatía es alta en niños prematuros con peso menor a 1500g y de etiología multifactorial.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERAL

1.- Determinar la incidencia de retinopatía del prematuro en RN con peso bajo al nacer menor de 1500g de enero 2004 a diciembre 2013 en la unidad de cuidados intensivos del Instituto nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes así como los factores de riesgo que se asocian a esta entidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Señalar incidencia y principales características de los pacientes que presentan retinopatía.
2. Identificar los principales factores de riesgo que se asocian a la retinopatía del prematuro.
3. Determinar la importancia del diagnóstico temprano y oportuno de la retinopatía del prematuro.

JUSTIFICACION

La retinopatía del prematuro es una enfermedad que ocurre en los pacientes prematuros y de bajo peso, donde se produce un desarrollo anormal de los vasos que irrigan la retina, y representa una importante causa de ceguera en el niño.

La retinopatía es de las enfermedades denominada “de la época moderna”, ya que surgió a raíz del incremento de nuevas tecnologías para el manejo de los prematuros por ende mayor supervivencia de ellos.

En 2001, la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) desarrolló guías para un programa de detección con el objetivo de identificar a los prematuros que presentan riesgos de retinopatía. Entre ellos: prematurez, bajo peso, oxígeno, distress respiratorio, hipoxia severa, ductus arterioso permeable (PDA), hemorragia cerebral, transfusiones, infecciones.

El presente trabajo sirve para determinar la incidencia de retinopatía en prematuros con edad gestacional menor a 35 semanas, con un peso menor a 1500g en un tiempo comprendido de enero 2004 a diciembre 2013.

Con este estudio se benefician en primer lugar los niños, que en el Instituto nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, en el cual se ven ¿pacientes prematuros al año de los cuales ¿ presentan algún grado de retinopatía , que constituyen los beneficiarios directos puesto que al hacer un diagnóstico precoz de la retinopatía se van a evitar sus complicaciones.

De igual modo se beneficia la institución, ya que con los resultados de este estudio se logró determinar cuál es la incidencia de esta patología así como los factores de riesgo que se asocian a esta entidad.

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio observacional, de diseño estudio de casos y controles, de característica analítico, longitudinal, retrospectivo, con la revisión de expedientes de niños ingresados en la UCIN en un periodo de enero 2004 a diciembre 2013, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Recién nacidos con peso al nacer menor a 1500 gramos independientemente de la morbilidad durante su estancia hospitalaria durante el periodo de estudio.
- Diagnóstico de ROP cualquier grado. Se definió como ROP como un trastorno vaso proliferativo de la retina que afecta sobre todo a recién nacidos prematuros o de muy bajo peso y se clasifico en 5 estadios.
- Sexo
- Peso
- Vía de nacimiento
- Edad gestacional al nacimiento
- Días de estancia en la UCIN

- Días de estancia intrahospitalaria
- Días con ventilación mecánica asistida
- Días de exposición al oxígeno
- FIO₂ expuesta durante su estancia
- APGAR al minuto y a los 5 minutos
- Corticoides prenatales
- Apneas
- Acidosis
- Hipocarbica
- Hipercarbica
- Transfusión sanguínea
- Exanguineotransfusión
- Enterocolitis necrotizante
- Persistencia de conducto arterioso
- Sepsis
- Sepsis por Candida
- Hemorragia intracraneal
- Aplicación de surfactante
- Administración de Dopamina
- Administración de Dexametasona
- Administración de vitamina E
- Hiperglicemia
- Hiperoxia (Po₂ en gasometría arterial mayor de 65, o en gasometría capilar mayor de 50)
- Nutrición parenteral

Se evaluaron variables maternas :

- Numero de gestación
- Embarazo único o múltiple
- Edad materna
- Antecedente materno : preclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, corioamnioitis, Diabetes.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una primera valoración oftalmológica en la UCIN al mes de vida, siempre efectuado por un mismo médico. La valoración oftalmológica se realizó, previa dilatación pupilar (con proparacaina 0.5%, Tropicamida 1%, fenilefrina 2.5%), colocando una gota en cada ojo sesenta y treinta minutos antes del examen, con un oftalmoscopio binocular directo, y una lupa esférica 25-28 dioptrías, con posterior aplicación de antibiótico profiláctico.

Para el análisis estadístico de los datos se definieron dos grupos: el grupo 1 constituido por niños con diagnóstico de retinopatía del prematuro en algún grado, y el grupo 2 pacientes sin retinopatía. Se utilizaron porcentajes, frecuencias, medias y desviación estándar. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de student; las variables cualitativas fueron comparadas usando pruebas de χ^2 . Se utilizó OR y se asignó una significancia <0.05 , y un análisis con IC del 95%. Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 21.

Se analizaron recién nacidos de peso bajo al nacer menor de 1500g y menor de 35 semanas de gestación ingresados en la UCIN en el INPer en el periodo comprendido de enero 2004 a diciembre 2013, se revisaron un total de #1167 expedientes de los cuales con criterios de inclusión #714 expedientes se revisaron.

RESULTADOS

El problema que se aborda en este estudio es el de conocer cuál es la incidencia de Retinopatía del prematuro en los recién nacidos con peso bajo al nacer menor de 1500 gr ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Perinatología de enero 2004 a diciembre 2013.

Se consideraron diez años de revisión (de enero 2004 a diciembre 2013), en el cual se registraron 714 pacientes nacidos vivos con peso al nacer de 1500 gr o menos. Este total de pacientes constituyó la muestra de interés para esta investigación retrospectiva. Se identificaron, en este intervalo de tiempo 183 casos de retinopatía que constituyen 26% del total de casos estudiados (Gráfica 1). La incidencia de esta patología por año de revisión se muestra en la tabla 1, donde se aprecia que, partiendo en el año 2004, solo se registraron 3 (4,29%) de 70 pacientes nacidos con peso bajo al nacer menor o igual a 1500 gr. Se aprecia una tendencia creciente y sostenida hasta el año 2011, el 52.05% del subtotal de casos que fue de 73 pacientes. Hay un descenso en el año 2012 (34.78%) y un repunte de crecimiento para el 2013 (50%). La gráfica 2, presenta el comparativo de la incidencia de retinopatía vs la ausencia de ella en los pacientes ingresados año tras año. La gráfica 3a, muestra la tendencia creciente que guarda esta incidencia ante el año de revisión. El diagrama de dispersión (gráfica 3b), presenta el análisis de regresión lineal para el comportamiento de la incidencia bajo estudio. Este análisis muestra en promedio, la retinopatía crece a razón de 3.4 casos por año que equivale a 5% de incremento por año (gráfica 3c). Este análisis permitió conocer el coeficiente de Pearson (r), el cual es del orden de

0.8685 ($p = 0.0011$).

La muestra ($n = 714$) de estudio estuvo formada por 359 (50.28%) de mujeres y 355 (49.72%) de varones. Se registraron para cada uno de los pacientes, entre otras variables, las siguientes: Edad materna (años), Peso neto al nacimiento (gr), Edad Gestacional (semanas), Estancia hospitalaria (días), Estancia total hospitalaria (días), días de exposición a Ventilación, días de exposición a Oxígeno; FiO_2 , Apgar1, Apgar5; que en su carácter de escala numérica, se analizaron con la prueba t – Student, para muestras independientes, comparando su desempeño promedio en el grupo con retinopatía frente al grupo sin retinopatía. Las tablas 2 y 3 presentan las medidas de resumen estadístico (n , media, desviación estándar, valor mínimo y valor máximo) para ambos grupos respectivamente. Los resultados de la comparación llevada a cabo para cada variable, a través de la prueba mencionada, se muestran en la tabla 4a. Esta tabla destaca de existencia de *diferencia estadísticamente significativa* (DES) para los valores medios. La significancia estadística se demostró para todas las variables a excepción de la edad materna. La tabla 4b, compara ambos grupos a través de una prueba de homogeneidad de varianzas, demostrando que los valores para estas variables reflejaron distintos grados de dispersión para todas ellas a excepción de edad materna, peso neto, Apgar 1min y Apgar 5min.

Se detalla cada comparación en las gráficas 4 a 13. En cada caso, se compara el valor del grupo con retinopatía (1) frente al grupo sin retinopatía (0). Así como los valores extremos observados. Asimismo, en cada gráfica se incluyó el detalle de la prueba t – Student aplicada, destacando el valor p de la comparación.

Se consideraron como factores de riesgo, las siguientes variables:

Vitamina E, Dexametasona, Dopamina, Sepsis por Cándida, Hiperglucemia, Acidosis Metabólica, Grupos de Peso, Vía de Nacimiento, Hiporcarbia, Acidosis Respiratoria, Hiperoxia, PCA, Transfusión, Grupos de Edad, Apnea, Hipocarbia, Ventilación Mecánica, Sepsis Tardía, Enterocolitis, Sepsis Temprana, Surfactante, Corticoides prenatales, NPT, Genero, Exanguineotransfusión.

Se registró su exposición y no exposición a ellas de todos los pacientes estudiados. Cuando se seleccionaron los pacientes expuestos a estos factores, surgió la tabla 5, que correlaciona a esta exposición con la presencia o ausencia de retinopatía. Así por ejemplo se consideró como factor de riesgo el ser varón. Hubo 355 casos de varones, de los cuales 88 (24.79%), desarrollaron retinopatía frente a 267 (75.21%) de varones que no la desarrollaron. Este es el comparativo que presenta la tabla citada. La gráfica 14, muestra en orden decreciente el comportamiento de la incidencia para el grupo expuesto.

DISCUSION

La edad gestacional , el peso de nacimiento, fue significativamente menor en los RN con retinopatía (Tabla 1). Sin embargo el número de estancia intrahospitalaria, puntuación Apgar <6 al primer y quinto minuto de vida, el uso de oxígeno y ventilación mecánica , fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en los RN con retinopatía, respecto de los sin retinopatía (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis comparativo de las variables numéricas entre pacientes con y sin Retinopatía. Aplicación de la prueba T - Student

Variable	T-tests; Grouping: Retinopatía (BD 1 _Binaria in BD_RETINOPATIA.stw)								
	Group 1: 1		Group 2: 0						
	Media. Con	Media. Sin	t-value	df	p	Valid N 1	Valid N 0	Std.Dev. 1	Std.Dev. 0
Edadmaterna	28.6175	28.919	-0.4922	712	0.622696	183	531	7.3862	7.0619
Pesoneto	884.0984	1040.394	-10.4283	712	0.000000	183	531	167.6094	177.2636
Edad Gestacional	28.5388	30.049	-9.6554	712	0.000000	183	531	1.6044	1.8947
Estancia (días)	41.3169	21.324	9.8862	712	0.000000	183	531	27.3578	22.1524
Estancia total	79.3825	53.296	11.9489	712	0.000000	183	531	29.6582	23.8620
Apgar1	5.2732	5.910	-3.2110	712	0.001382	183	531	2.2899	2.3196
Apgar5	7.8852	8.228	-3.1672	712	0.001605	183	531	1.2894	1.2525
Oxigeno	72.2678	39.661	12.4286	712	0.000000	183	531	33.9542	29.3684
FiO0	43.7213	34.177	9.4392	712	0.000000	183	531	17.4133	9.0994
Ventilación	10.8361	3.955	6.9210	712	0.000000	183	531	16.2827	9.4708

De 714 pacientes estudiados se pesquisaron 183 RN con algún grado de retinopatía determinando una incidencia global de 26% en el periodo comprendido de enero 2004 a diciembre 2013. La incidencia de ROP fue inversamente proporcional al peso de nacimiento y edad gestacional de los RN correspondiendo a 12.43% en los RN entre 1499-1000g; a 61.1% en aquellos con peso entre 999- 499g y a 100% en los que presentaron un peso menor de 499g. (Figura 1). Las etapas de la ROP más frecuentemente detectadas fueron la I en 169 pacientes (23.66%).

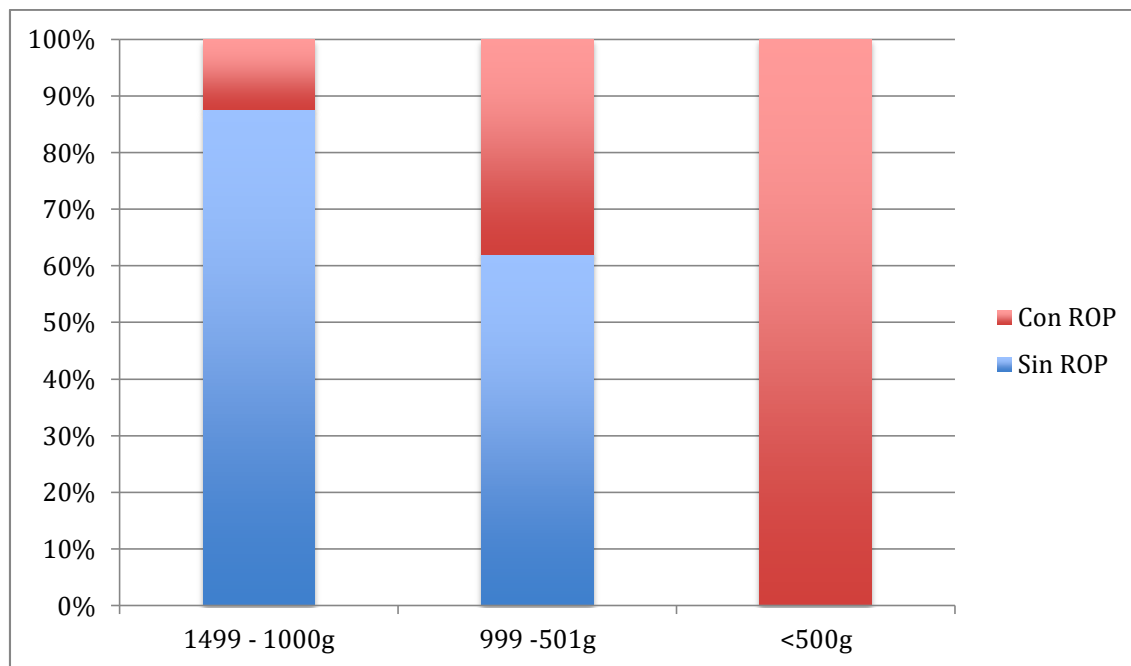


Figura 1. Incidencia de retinopatía del prematuro, según peso de nacimiento.

Tabla 2. Número de recién nacidos por etapas de retinopatía según peso de nacimiento.

Peso de Nacimiento (g)	Etapas 1	Etapas 2	Etapas 3
1499 - 1000	49	1	0
999 - 501	106	8	4
< 500	1	0	0
Total	156	9	4

Todos los niños con ROP en etapa I y II evolucionaron hacia la regresión espontánea. Sin embargo, aquellos que progresaron a etapas de mayor severidad (III) la regresión fue menor.

En relación a los factores de riesgo analizados entre RN con y sin ROP, observamos que en los niños con ROP el promedio de días con oxígeno adicional, ventilación mecánica, y el número de episodios de hiperoxemia en los RN con retinopatía significativamente mayor, que en el grupo de niños sin retinopatía.

(Tabla 3). Paralelamente se determino un porcentaje significativamente mayor, de episodios de Apnea, hipercarbia, acidosis en los niños con ROP versus el grupo sin esta alteración.

Tabla 3. Incidencia de Retinopatía en pacientes expuestos a factores de Riesgo

Summary Frequency Table (BD Crudos 2 _Binaria in BD_RETINOPATIA.s Marked cells have counts > 10 (Marginal summaries are not marked) Include condition: V25 = 1			
Factor de Riesgo	Sin Retinopatía	Con Retinopatía	Row Totals
Genero	267	88	355
Grupos de Edad	299	161	460
Nacimiento	13	9	22
Grupos de Peso	179	132	311
Ventilación Mecánica	286	143	429
Corticoidespre	246	85	331
Apnea	281	148	429
Acidosis Respiratoria	123	75	198
Acidosis Metabólica	51	48	99
Hipocarbia	213	108	321
Hipercarbia	158	101	259
Transfusión	281	154	435
Exanguineotransfusión	12	1	13
Enterocolitis	123	57	180
PCA	141	80	221
Sepsis Temprana	371	148	519
Sepsis Tardia	288	134	422
Sepsis por Cándida	9	10	19
Surfactante	420	163	583
Dopamina	13	15	28
Dexametasona	43	55	98
Vitamina E	15	32	47
Hiperglucemia	53	50	103
Hiperoxia	66	40	106
NPT	525	181	706
All Grps	4476	2218	6694

En los últimos 10 a 15 años debido al mejor y más sofisticado equipamiento de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, la sobrevivencia de los niños con peso de nacimiento menor a 1500g y especialmente aquellos con peso menor a 1000g ha aumentado en forma notoria. Esta mayor sobrevivencia junto a una evaluación oftalmológica cada vez más frecuente ha significado un incremento en la incidencia

de ROP. Por otro lado la población estudiada en su mayor parte (61.1%) estuvo constituida por RN con peso entre 501-999g en que la incidencia de ROP es mayor.

Las etapas de ROP más frecuentemente observadas en el presente estudio correspondieron a la I y II, situación similar descrita en otros seguimientos. De los factores de riesgo que se han asociado en la etiopatogenia de la ROP, la oxigenoterapia ha sido considerada como la principal causa de esta afección permaneciendo en la actualidad su importancia. En nuestro estudio encontramos que los RN que los RN que presentaron retinopatía estuvieron un mayor número de días con oxígeno adicional y en ventilación mecánica a diferencia de aquellos RN que no la presentaron. Este hallazgo esta de acuerdo con lo reportado por Jung y Darlow quienes encontraron asociación entre ROP y duración de la oxigenoterapia y de la ventilación mecánica, respectivamente. Coincidentemente en el estudio colaborativo de Kinsey también se documento asociación entre la duración de la oxigenoterapia y la presencia de retinopatía. Sin embargo otros autores como Shohat y Gallo no encontraron asociación entre ROP y duración de la oxigenoterapia.

De los otros factores de riesgo analizados en los niños que desarrollaron ROP se determino un mayor porcentaje de hipoxemia y de apnea. Ambos hechos condicionan un estado de hipoxia durante el cual se acumularían radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actuarían en el tejido retinal una vez reinstaurada la oxigenación y la reperusión. La relación entre episodios recurrentes de apnea y retinopatía ha sido reportado por diferentes investigadores. Por otra parte la acción de la hipercarbia en el posible desarrollo de la retinopatía

del prematuro se debería aun efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos, permitiendo la exposición de la retina a la acción del oxígeno. Paralelamente la acidosis tendría un rol aun no bien establecido en la regulación del flujo sanguíneo retinal, afectando de esta forma la retina inmadura y secundariamente favoreciendo el desarrollo de retinopatía. Recientemente en animales de experimentación se demostró que la acidosis metabólica por sí sola, determinó una marcada neovascularización semejante a la descrita en la ROP.

Similar a lo descrito por otros autores, también encontramos que los RN con ROP presentaron un porcentaje mayor de sepsis por *Cándida* en relación al grupo sin esta afección. La sepsis al ser una infección generalizada favorece los episodios de hipoxemia y acidosis, los cuales permiten la acumulación de radicales libre que actuarían durante la fase de repercusión produciendo mayor injuria. Además , la liberación de endotoxina por los gérmenes pueden tener un efecto nocivo en el desarrollo de la retina inmadura, asociando el germen *Cándida* con un aumento de la severidad de ROP.

Al igual que en nuestro estudio, diversos autores han descrito múltiples factores que se han asociado con la etiopatogenia de la ROP; sin embargo, los indicadores de riesgo de mayor importancia, sin considerar el menor peso de nacimiento y edad gestacional, serian una hospitalización prolongada con numerosas complicaciones que requieren en muchas oportunidades un tratamiento complejo.

CONCLUSIONES

Actualmente con el aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos de extremo bajo peso de nacimiento, que corresponden al grupo de RN con mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, resulta fundamental e indispensable el examen oftalmológico de rutina en estos pacientes durante su hospitalización y al momento del alta, puesto que la detección de una retinopatía en etapas tempranas (I o II) permite un adecuado seguimiento, y a la vez pesquisar en algunos casos su progresión a etapas más severa, en las cuales se puede aplicar un tratamiento precoz y efectivo como es la crioterapia o la fotocoagulación con láser.

En conclusión podemos señalar que la ROP es una enfermedad multifactorial, siendo, por este motivo, difícil su prevención. Lo más importante sería evitar el parto prematuro; sin embargo, de no ser posible esto, hay que tratar de controlar y minimizar los posibles factores de riesgo asociados a retinopatía. El examen oftalmológico de rutina durante la hospitalización y el alta en todo RN de muy bajo peso, es fundamental a fin de detectar una probable retinopatía.

Se podría especular que el uso de esteroides prenatales en madres con síntomas de parto prematuro, la administración profiláctica de surfactante, y el monitoreo continuo de la oxigenoterapia podrían disminuir la incidencia de retinopatía especialmente en aquellos RN de extremo bajo peso, aunque es improbable que se pueda evitar completamente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) UNSWORTH AC. Retrolental fibroplasia. A preliminary report. Arch Ophthalmol 1948;40:341-346.
- (2) TERRY TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. Am J Ophthalmol 1942; 25:203-204.
- (3) FLYNN JT. Retinopatía del prematuro. Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1987; 6:1623-1653.
- (4) ZACHARIAS L. Retrolental fibroplasia; A survey. Am J Ophthalmol 1952;35:1426-1458.
- (5) GIL-GILBERNAU JJ. Retinopatía del prematuro: fibroplasia retrolental. Oftalmología en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento. Ed. Scriba 1991: 147-169.
- (6) FLYNN JT. Retinopatía del prematuro. Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1987; 6:1623-1653.
- (7) OWENS WC, OWENS EV. Retrolental fibroplasia in premature infants. Am U Ophthalmol 1949;32:1-21.
- (8) CAMPBELL K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: A clinical approach. Med J Aust 1951 ;2:48-50.
- (9) PATZ A, HOECK LE, DE LA CRUZ E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. Am U Ophthalmol 1952;35:1248-1252.

- (10) KINSEY VE. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Arch Ophthalmol 1956;56:481-543.
- (11) CROSS KW. Costs of preventing retrolental fibroplasia?. Lancet 1973;2:954
- (12) GODDÉ-JOLLY D. Patología de la retina. Retinopatía de los prematuros. En "Oftalmología pediátrica". Ed. Masson. 1994;2:13-221.
- (13) COMMITTEE (THE) FOR CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. An international classification of retinopathy of prematurity. Pediatrics 1984 Jul;74(1):127-133.
- (14) COMMITTEE (THE) FOR CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. An international classification of retinopathy of prematurity. II The classification of retinal detachment Arch Ophthalmol 1987; 105:906-912.
- (15) JOINT (A) STATEMENT OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AND THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Ophthalmol 1997;104:5,888-889.
- (16) CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3-34 year outcome structure and function. Arch Ophthalmol 1993;111:339-344.
- (17) LUCEY JF, DANGERMAN B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. Pediatrics 1984;73:1.
- (18) PALMER EA, FLYNN JT, HARDY RJ, PHELPS DL, PHILLIPS CL,

SOHAFEER DB, OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Incidence and early course of retinopathy of prematurity Ophthalmol 1991;98:1628-1640.

(19) ASTHON NW. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. Am J Ophthalmol 1966;62:412-435.

(20) FLYNN JT. The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics? Eye 1992; 6(Pt2):161-165.

(21) GIL-GILBERNAU JJ. Retinopatía del prematuro: fibroplasia retrolental. Oftalmología en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento. Ed. Scriba 1991: 147-169.

(22) KELLY FJ. Free radical disorders of preterm infants. Br Med Bull 1993 Jul;49(3):668-678.

(23) HAUGEN OH, MARKESTAD T. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study. Acta Ophthalmol Scand 1997 Jun;75(3):305-307.

(24) KUSHNER B, ESSNER D, COHEN IJ, FLYNN JT. Retrolentalfibroplasia. Its Pathological correlation. Arch Ophthalmol 1977;95:29-38.

(25) PHELPS, DL. Retinopatía del prematuro. Pediatrics in Review 1995;16:137-146.

(26) JHONSON L, BOWEN EW, ABBASI S, HERRMANN N, WESTON M, SACKS L, PORAT R, STAHL G, PECKHAM G, DELIVORIA M, QUINN G, SCHAFFER D. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500 grams or less. Pediatrics 1985;619-638.

- (27) TASMAN W. The natural history of active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1984;91 :1499-1 502.
- (28) PHELPS DL, ROSENBAUM AL. The role of tocoferol in oxygen induced retinopathy. *Pediatrics* 1977;59:998-1005.
- (29) PENN JS, HENRY MM, WALL PT, TOLMAN BL. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 Sep;36(10):2063-2070.
- (30) JOHNS KJ, JOHNS JA, FEMAN SS, DODD DA. Retinopathy of prematurity in infants with cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1991 Feb; 145(2):200-203.
- (31) BANCALARI E, FLYNN J, GOLDBERG RN, BAWOL R, CASSADY J, SCHIFFMAN J, FEUER W, ROBERTS J, GILLINGS D, SIM E. Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987 May;79(5):663-669.
- (32) YE H TF, RAVAL D, PYATI S, PILDES RS. Retinopathy of prematurity (ROR) and indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus (PDA). *Prostaglandins* 1983 Mar; 25(3):385-391.
- (33) RAJU TN, LANGENBERG P, BHUTANI V, QUINN GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published data. *J Pediatr* 1997 Dec;131(6):844-850.
- (34) PAPP A, NEMETH I, PELLE Z, TEKULICS P. Prospective biochemical study of the antioxidant defense capacity in retinopathy of prematurity. *Orv Hetil* 1997 Jan 26;138(4):201-205.

(35) PHELPS DL, ROSENBAUM AL, ISENBERG SJ, LEAKE RD, DOREY EJ. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987 Apr;79(4):489-500.

(36) TASMAN W. The natural history of active retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1984;91 :1499-1 502.

(37) JHONSON L, BOWEN EW, ABBASI S, HERRMANN N, WESTON M, SACKS L, PORAT R, STAHL G, PECKHAM G, DELIVORIA M, QUINN G, SCHAFFER D. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500 grams or less. *Pediatrics* 1 985;619-638.

(38) PHELPS DL, ROSENBAUM AL. The role of tocoferol in oxygen induced retinopathy. *Pediatrics* 1977;59:998-1005.

(39) BIGLAN AW, BROWN DR, REYNOLDS JD, MILLEY JR. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984;91 :1504-1511.

(40) HOLMES JM, ZHANG S, LESKE DA, LANIER WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal recur *Eye Res* 1998 Jun; 1 7(6):608-616.

(41) BROWN DR, MILLEY JR, RIPEPI UJ, BIGLAN AW. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically premature neonates. *Am J Dis Child* 1987 Feb;141(2):154-160.

(42) BIGLAN AW, BROWN DR, REYNOLDS JD, MILLEY JR. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984 Dec;91(12):1504-1511.

- (43) SALOKORPI T, ERONEN M, VON WENDT L. Growth and development until 18 months of children exposed to tocolytics indomethacin or nylidrin. *Neuropediatrics* 1996 Aug 27(4): 174-177.
- (44) YEH TF, RAVAL D, PYATI S, PILDES RS. Retinopathy of prematurity (ROR) and indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus (PDA). *Prostaglandins* 1983 Mar;25(3):385-391.
- (45) HIGGINS RD, MENDELSON AL, DEFEO MJ, UCSEL R, HENDRICKSMUNOZ KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998 May;116(5):601-605.
- (46) KANSKI JJ. Retinopatía de la prematuridad. En "Oftalmología clínica". 2 edición española 1992; 263-265.
- (47) SUSKE G, OESTREICH K, VARNHOLT y, LASCH P, KACHEL W. Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Pediatr* 1996 Jun;85(6):713-718.
- (48) JACOBS MA, BLANCO CE. The incidence of retinopathy of prematurity and steroid therapy for broncho-pulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 1998;26(1):13-16.
- (48) REISNER SH, AMIR U, KRIKLER R, NISSENKORN I, BEN-SIRA I. Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. *Arch Dis Child* 1985;60:698-701.
- (49) AXER-SIEGEL R, SNIR M, MA'AYAN A, NA'OR N, DAVIDSON S, WEINBERGER D, YASSUR Y. Retinopathy of prematurity and surfactant treatment *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996 May;33(3):171-174.

(50) BRUNNER-DI PIETRO D, BOSSI E, KOERNER F. Screening for retinopathy of prematurity after surfactant treatment Eur J Pediatr 1995;154(9 Suppl4):590-594.

(51) HOLMES JM, CRONIN CM, SQUIRES P, MYERS TE. Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1994 May;31 (3):1 89-191.

(52) KENNEDY J, TODD DA, WATTS J, JOHN E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pro - and postsurfactant. JPediatr Ophthalmol Strabismus 1997 Sep;34(5):289-292.

(53) PENNEFATHER PM, TIN W, CLARKE MP, ERITZ 3, STRONG NP. Retinopathy of prematurity in a controlled of prophylactic surfactant treatment Br J Ophthalmol 1996 May;80(5):420-424.

(54) TERMOTE J, SCHALIJ-DELFOS NE, CATS BP, WITTEBOL-POST O, HOGERVORST BR, BROUWERS HAA. Less severe retinopathy of prematurity by surfactant replacement therapy Acta Paediatr Scand 1996;85: 1491-1496.

(55) RAMANATHAN R, SIASSI B, DELEMOS RA. Severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants after short-term dexamethasone therapy. J Perinatol 1995 May;15(3):178-182.

(56) GAROON 1, EPSTEIN G, SEGALL M, RABB MF, LAFRANCO F, QUIRK TC. Vascular tufts in retrolental fibroplasia. Ophthalmology 1980;87:1128-1132.

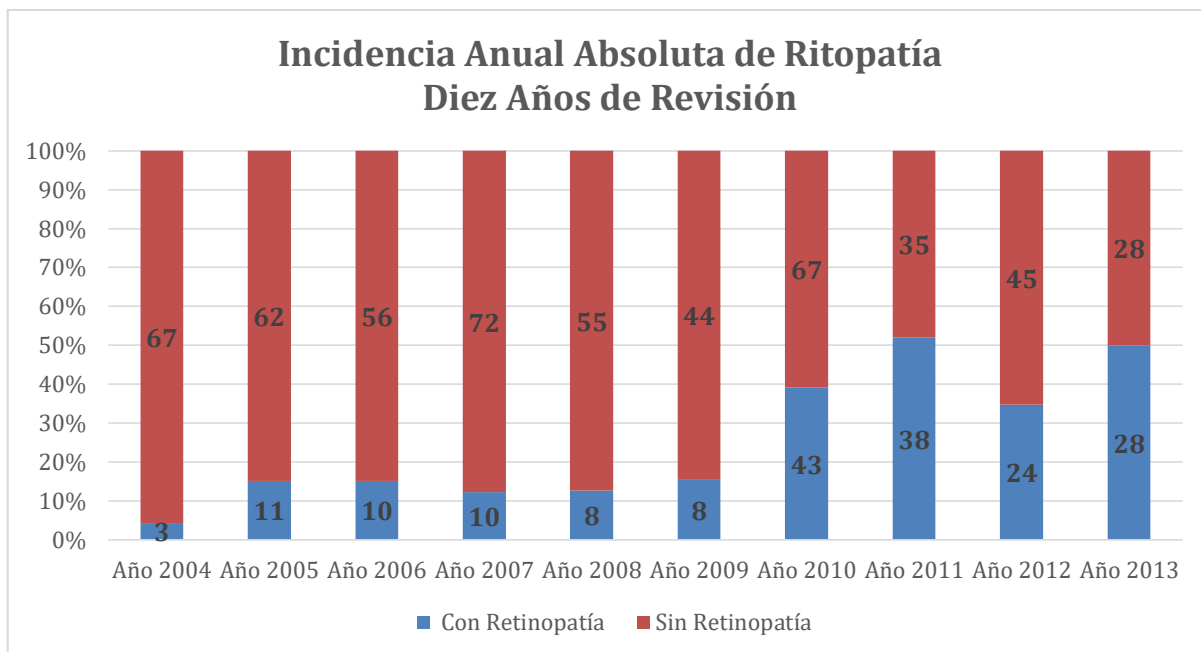
ANEXOS



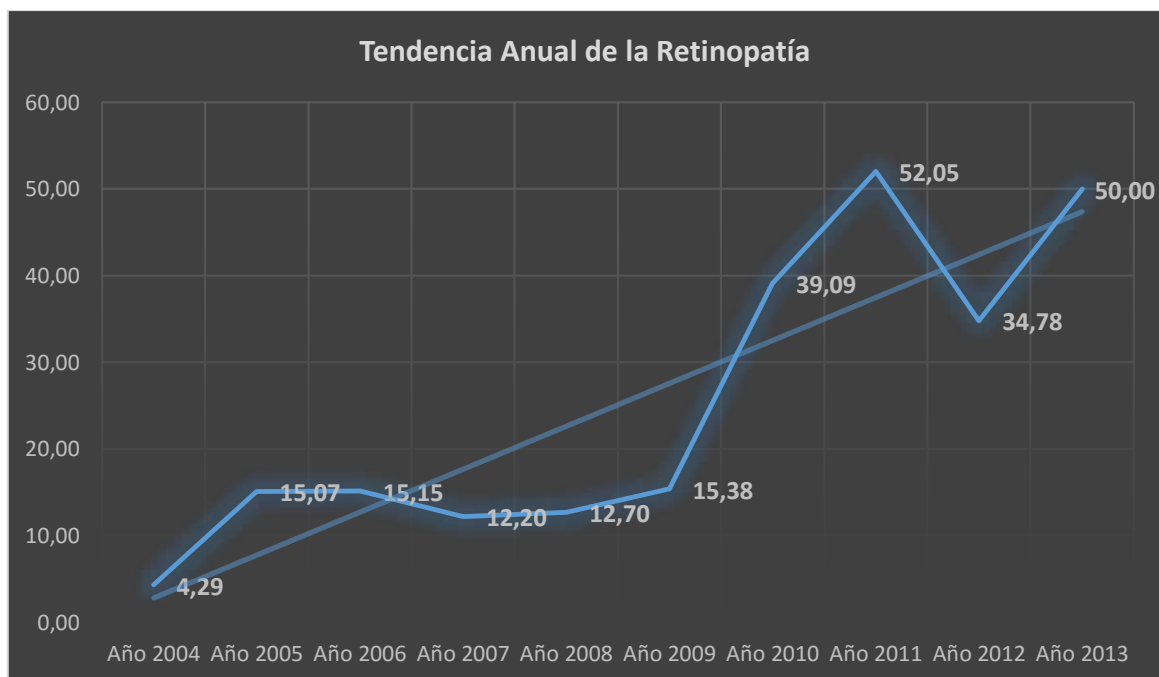
Gráfica 1. Incidencia de Retinopatía en diez años de revisión: 2004 a 2013. (1: Con Retinopatía; 2: Sin Retinopatía)

Tabla 1. Distribución de la Retinopatía en diez años de revisión. Análisis estadístico

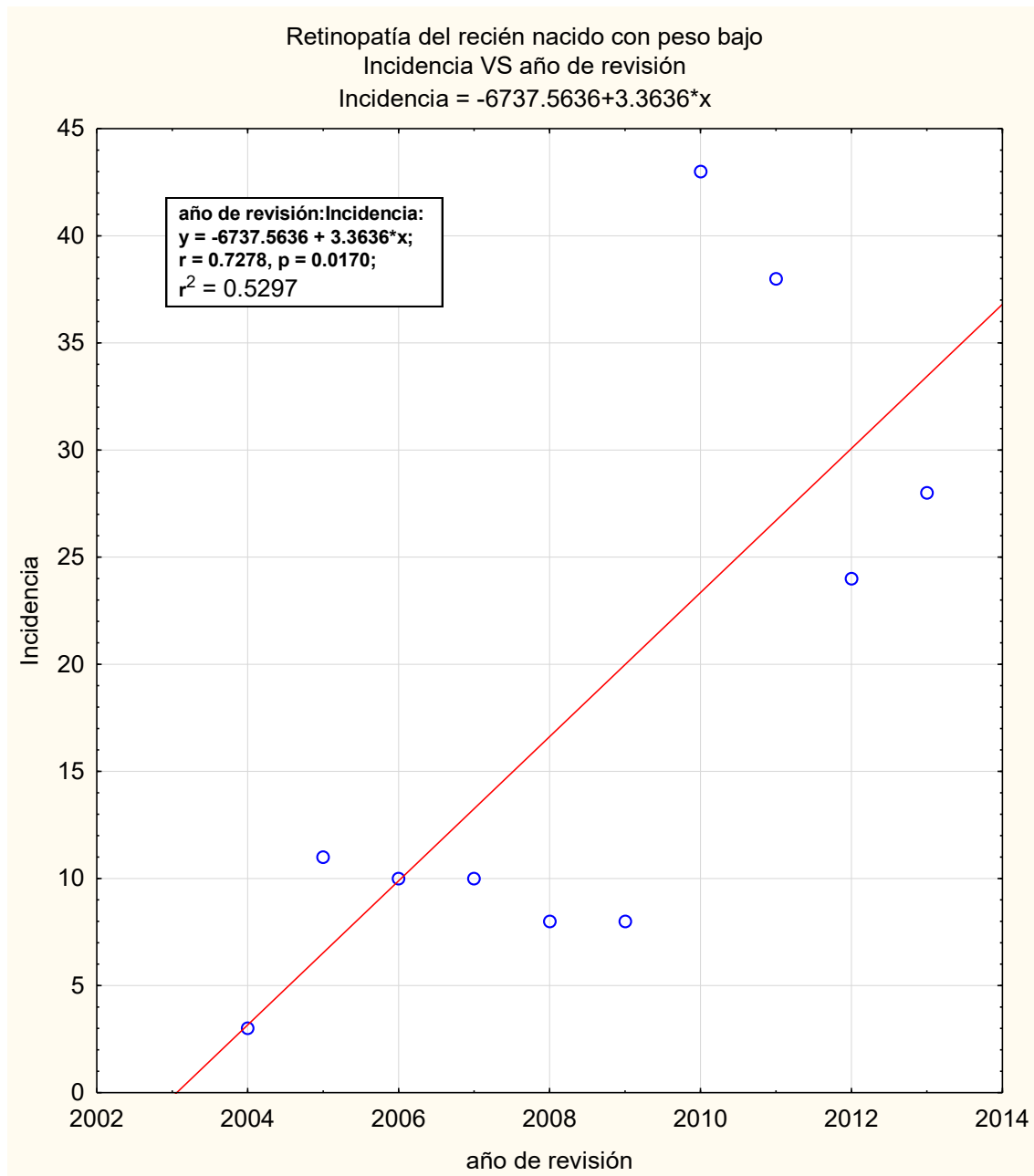
Año	Pacientes				Total
	Con Retinopatía	Porcentaje Con Retinopatía	Sin Retinopatía	Porcentaje Sin Retinopatía	
Año 2004	3	4.29	67	95.71	70
Año 2005	11	15.07	62	84.93	73
Año 2006	10	15.15	56	84.85	66
Año 2007	10	12.20	72	87.80	82
Año 2008	8	12.70	55	87.30	63
Año 2009	8	15.38	44	84.62	52
Año 2010	43	39.09	67	60.91	110
Año 2011	38	52.05	35	47.95	73
Año 2012	24	34.78	45	65.22	69
Año 2013	28	50.00	28	50.00	56
Todos	183	25.63	531	74.37	714



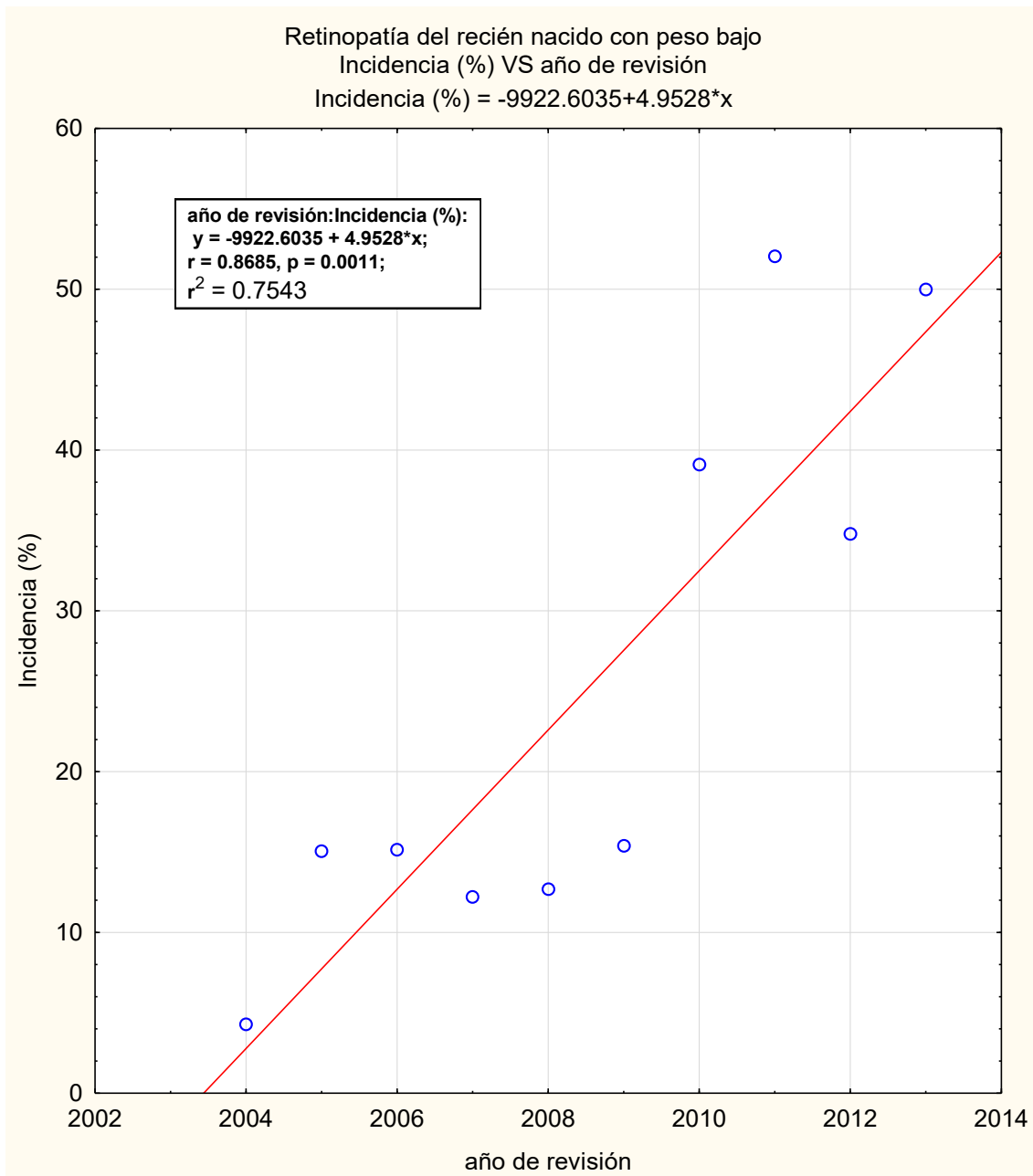
Gráfica 2. Incidencia absoluta por año de revisión de la Retinopatía.



Gráfica 3a. Incidencia (%) anual de la Retinopatía ajustada a un modelo lineal para la descripción de su tendencia.



Gráfica 3b. Diagrama de dispersión para la Incidencia absoluta anual de la Retinopatía ajustada a un modelo lineal para la descripción de su tendencia.



Gráfica 3c. Diagrama de dispersión para la Incidencia (%) anual de la Retinopatía ajustada a un modelo lineal para la descripción de su tendencia.

Tabla 2. Valores medios en el grupo sin retinopatía.

Variable	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
Edad materna	329	31.44	7.44	14	33	48
Peso neto	531	1040.39	177.26	600	1040	1490
Edad Gestacional	312	30.84	1.21	30	30.3	36.5
Estancia (días)	511	22.16	22.17	0	13	179
Estancia total	529	53.50	23.68	0	50	189
Ventilación	250	8.40	12.39	1	5	110
Oxigeno	503	41.87	28.60	1	43	189
FiO0	529	34.30	8.88	30	30	101
Apgar1	531	5.91	2.32	0	7	9
Apgar5	531	8.23	1.25	0	9	9

Tabla 3. Valores medios en el grupo con retinopatía.

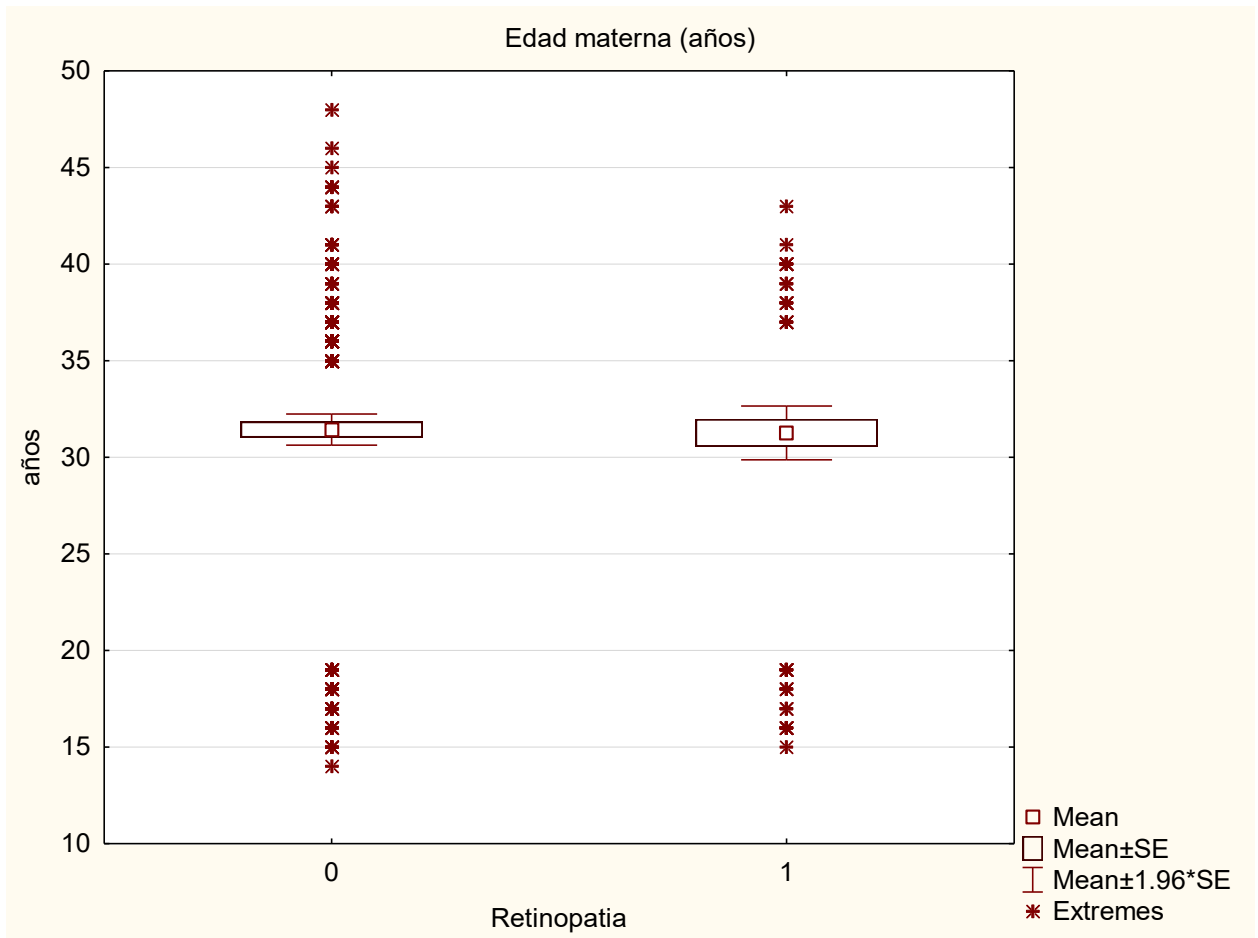
Variable	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
Edad materna	113	31.27	7.54	15	34	43
Peso neto	183	884.10	167.61	410	890	1355
Edad Gestacional	44	30.37	0.52	30	30	31.6
Estancia (días)	177	42.72	26.72	0	41	180
Estancia total	183	79.38	29.66	7	77	196
Ventilación	124	15.99	17.58	1	8	71
Oxigeno	180	73.47	32.91	1	75	195
FiO0	182	43.96	17.15	30	40	101
Apgar1	183	5.27	2.29	0	5	9
Apgar5	183	7.89	1.29	0	8	9

Tabla 4a. Análisis Comparativo de los Valores medios en el grupo con retinopatía VS grupo sin Retinopatía

Variable	Con Retinopatía	Sin Retinopatía	Con Retinopatía	Sin Retinopatía	t - Student		
	Media	Media	N	N	t-value	df	p
Edad materna	31.44	31.27	329	113	0.2115	440	0.832558
Peso neto	1040.39	884.10	531	183	10.4283	712	0.000000
Edad Ges	30.84	30.37	312	44	2.5507	354	0.011172
Estancia (días)	22.16	42.72	511	177	10.0652	686	0.000000
Estancia total	53.50	79.38	529	183	11.9079	710	0.000000
Ventilación	8.40	15.99	250	124	-4.8283	372	0.000002
Oxigeno	41.87	73.47	503	180	12.2126	681	0.000000
FiO0	34.30	43.96	529	182	-9.7133	709	0.000000
Apgar1	5.91	5.27	531	183	3.2110	712	0.001382
Apgar5	8.23	7.89	531	183	3.1672	712	0.001605

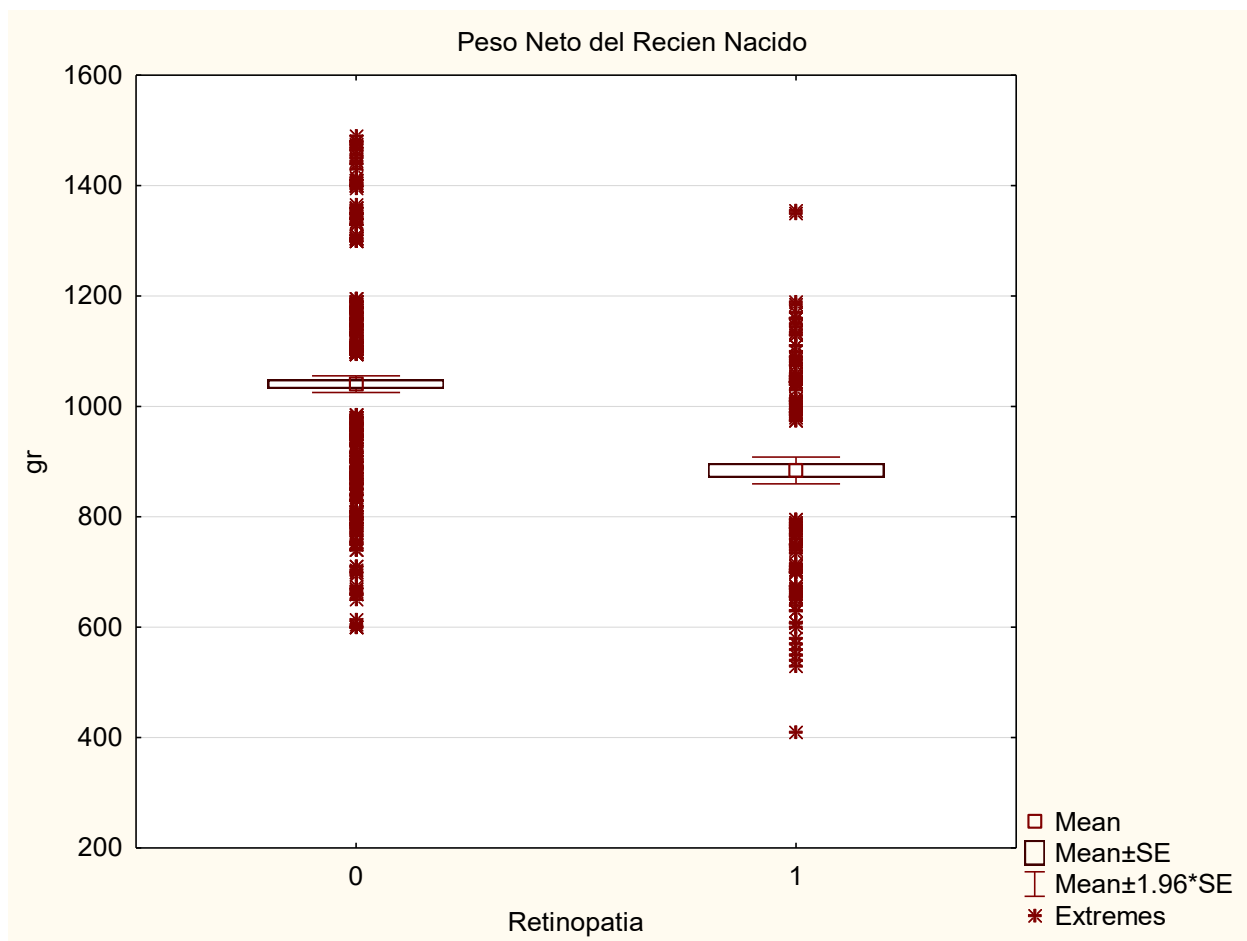
Tabla 4b. Análisis Comparativo de la Variabilidad en el grupo con retinopatía VS grupo sin Retinopatía

Variable	Con Retinopatía	Sin Retinopatía	Con Retinopatía	Sin Retinopatía	Test de Homogeneidad	
	Desv. Est,	Desv. Est,	N	N	F-ratio (Varianzas)	p (Varianzas)
Edad materna	7.4394	7.54	329	113	1.03	0.840070
Peso neto	177.2636	167.61	531	183	1.12	0.371971
Edad Gestacional	1.2063	0.52	312	44	5.42	0.000000
Estancia (días)	22.1685	26.72	511	177	1.45	0.001788
Estancia total	23.6802	29.66	529	183	1.57	0.000120
Ventilación	12.3867	17.58	250	124	2.02	0.000003
Oxigeno	28.6005	32.91	503	180	1.32	0.018908
FiO0	8.8841	17.15	529	182	3.73	0.000000
Apgar1	2.3196	2.29	531	183	1.03	0.848010
Apgar5	1.2525	1.29	531	183	1.06	0.617147



Variable	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t-Student t-value	df	p
Edad materna	31.44	31.27	329	113	0.2115	440	0.8325

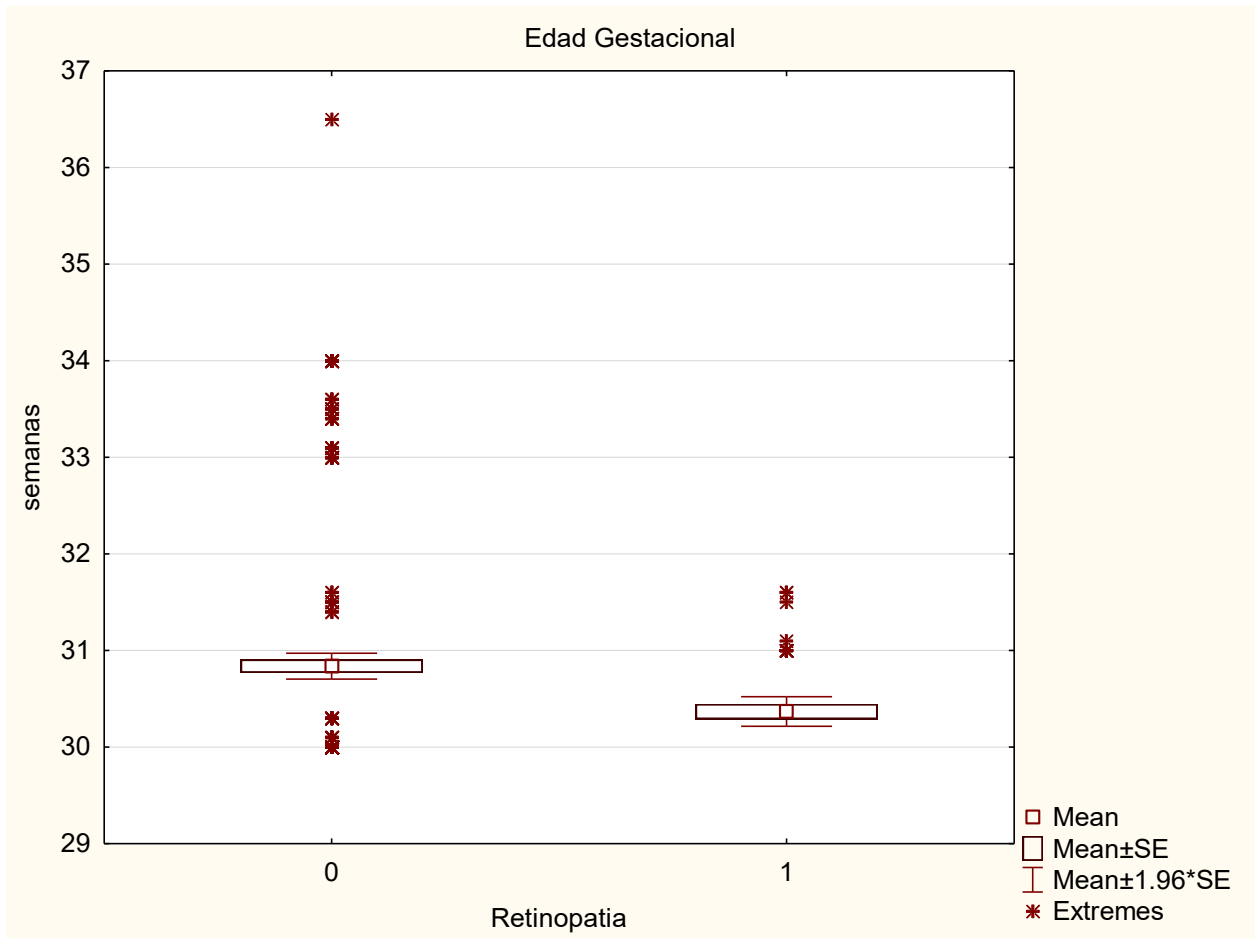
Gráfica 4. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1). Edad Materna



Variable	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
Peso neto	1040.39	884.1	531	183	10.4283	712	< 0.000001

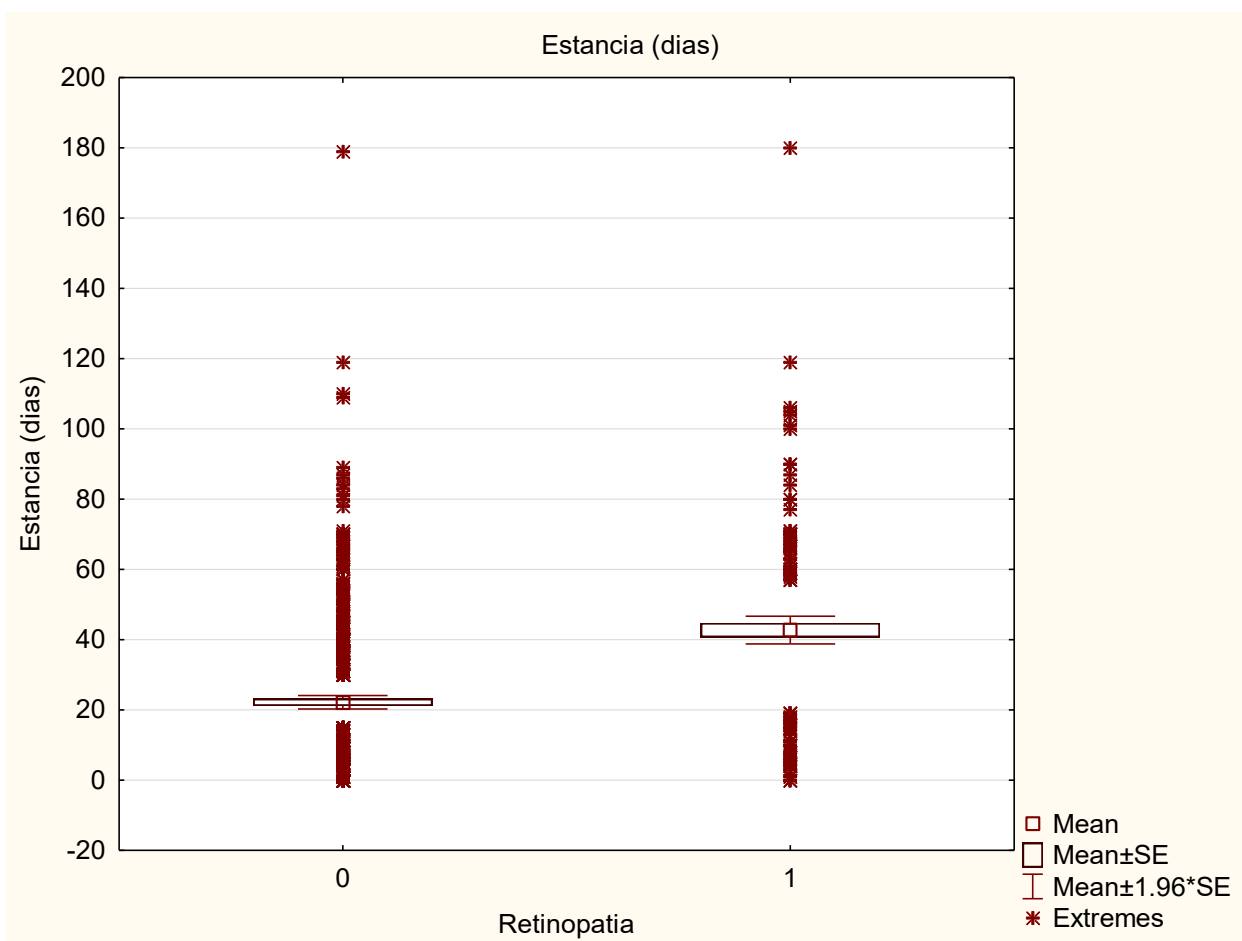
Gráfica 5. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).

Peso neto del recién nacido



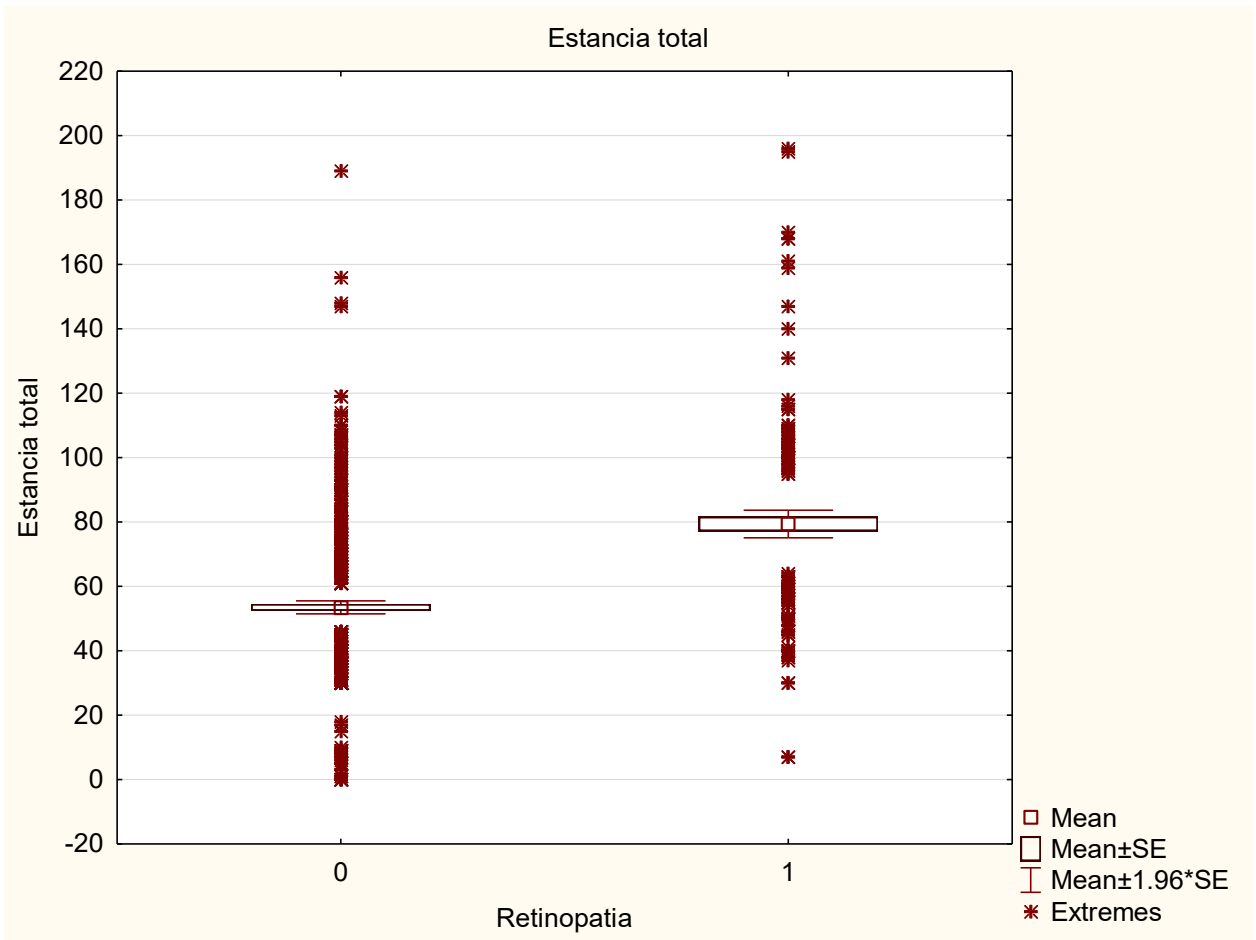
Variabl e	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
Edad Ges	30.84	30.37	312	44	2.5507	354	0.0111 72

Gráfica 6. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).
Edad Gestacional (semanas)



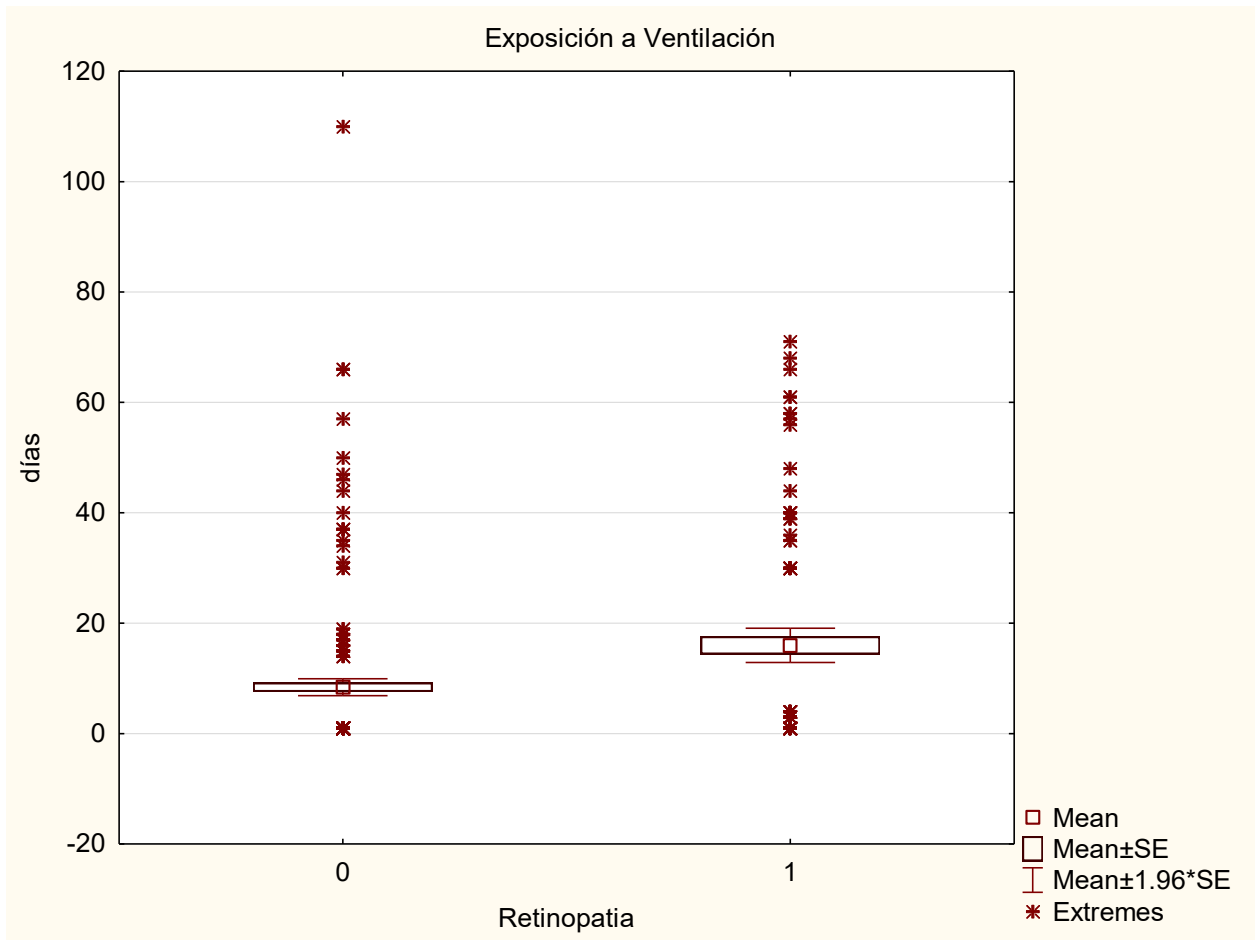
Variable	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
Estancia (días)	22.16	42.72	511	177	-10.0652	686	< 0.000001

Gráfica 7 Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).
Estancia (días)



Variable	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
Estancia total	53.5	79.38	529	183	-11.9079	710	< 0.000001

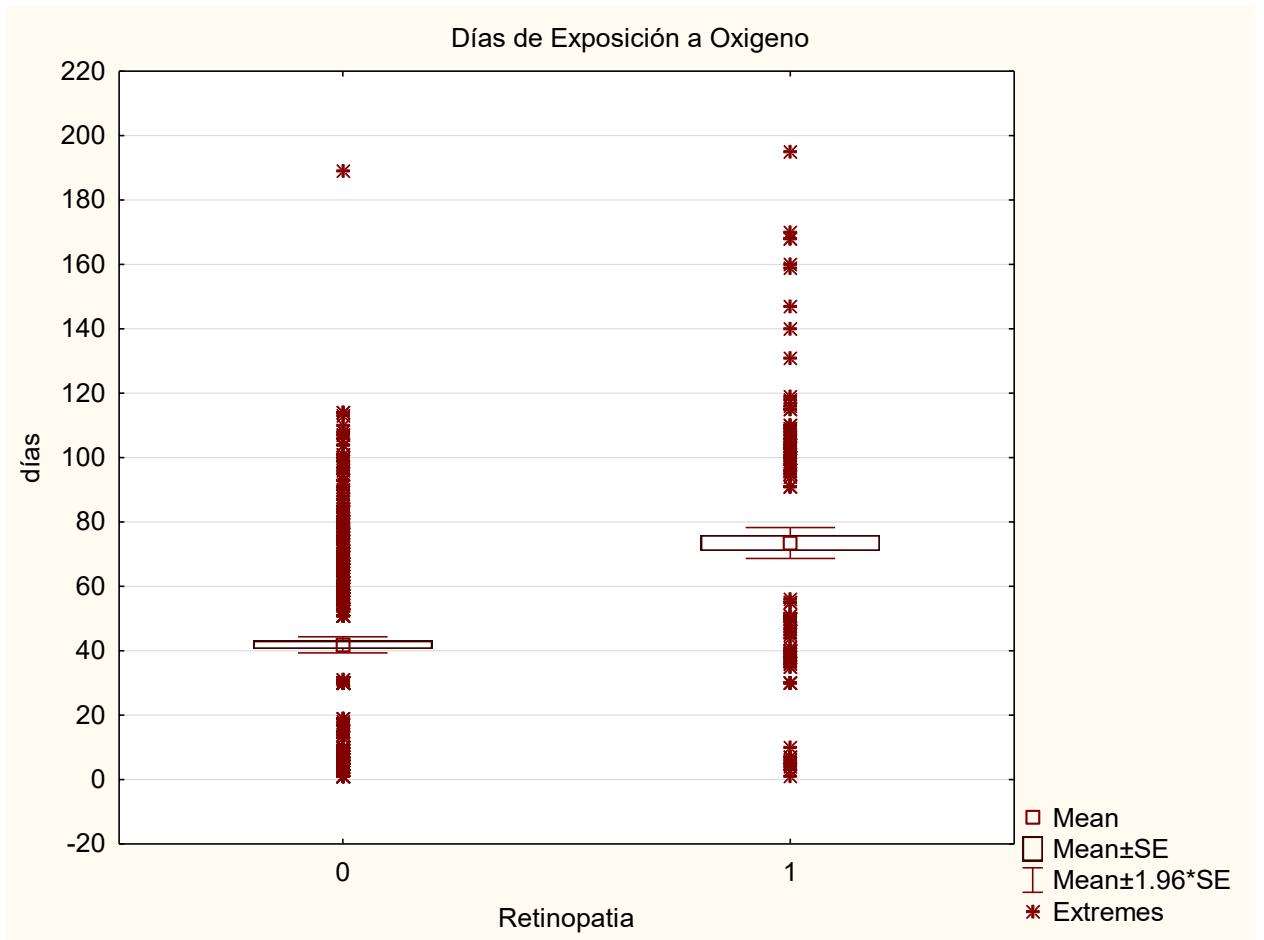
Gráfica 8. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).
Estancia Total (días)



Variable	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
Ventilación	8.4	15.99	250	124	-4.8283	372	0.000002

Gráfica 9. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).

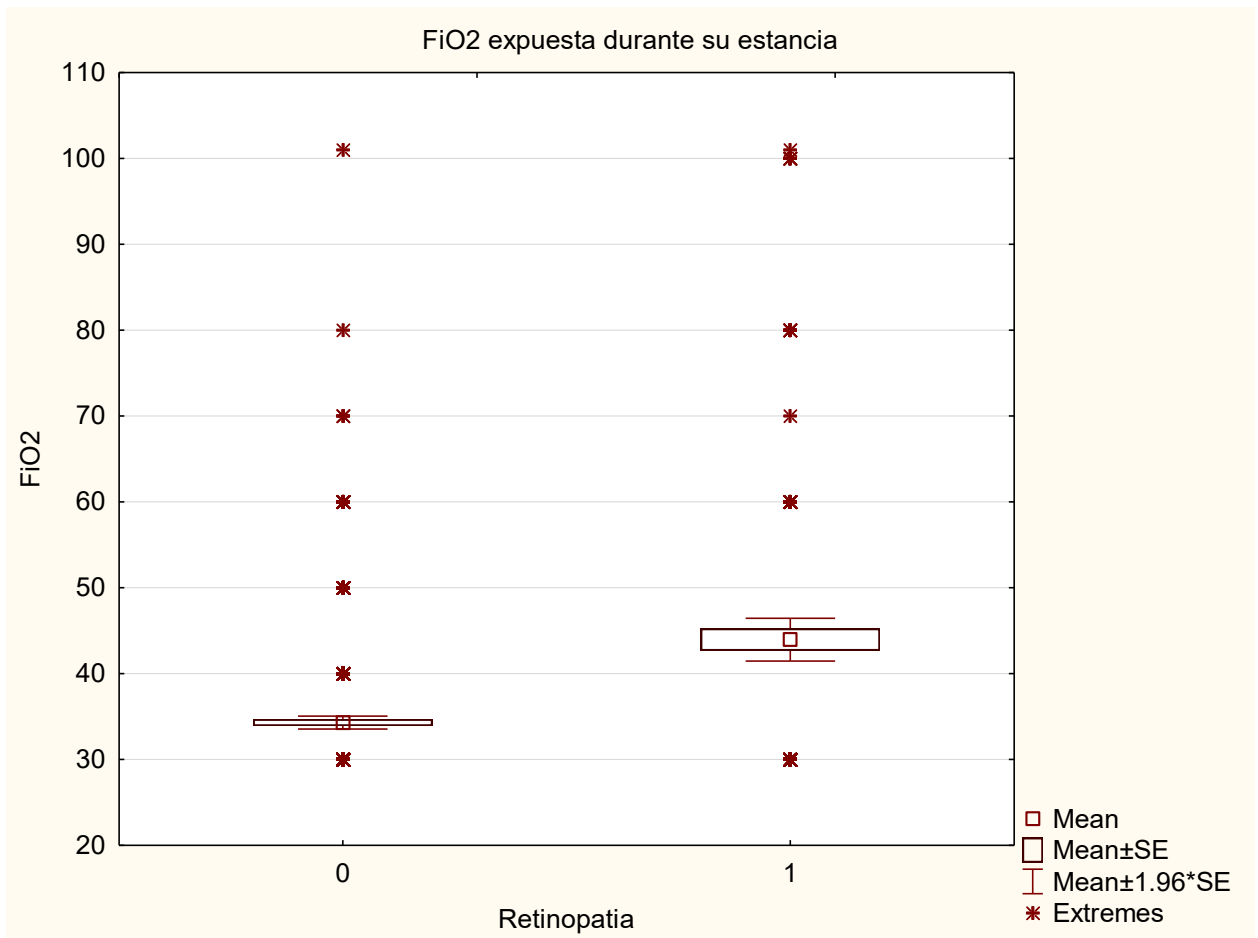
Exposición a Ventilación Mecánica (días)



Variabl e	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
Oxigen o	41.87	73.47	503	180	-12.2126	68 1	< 0.000001

Gráfica 10. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).

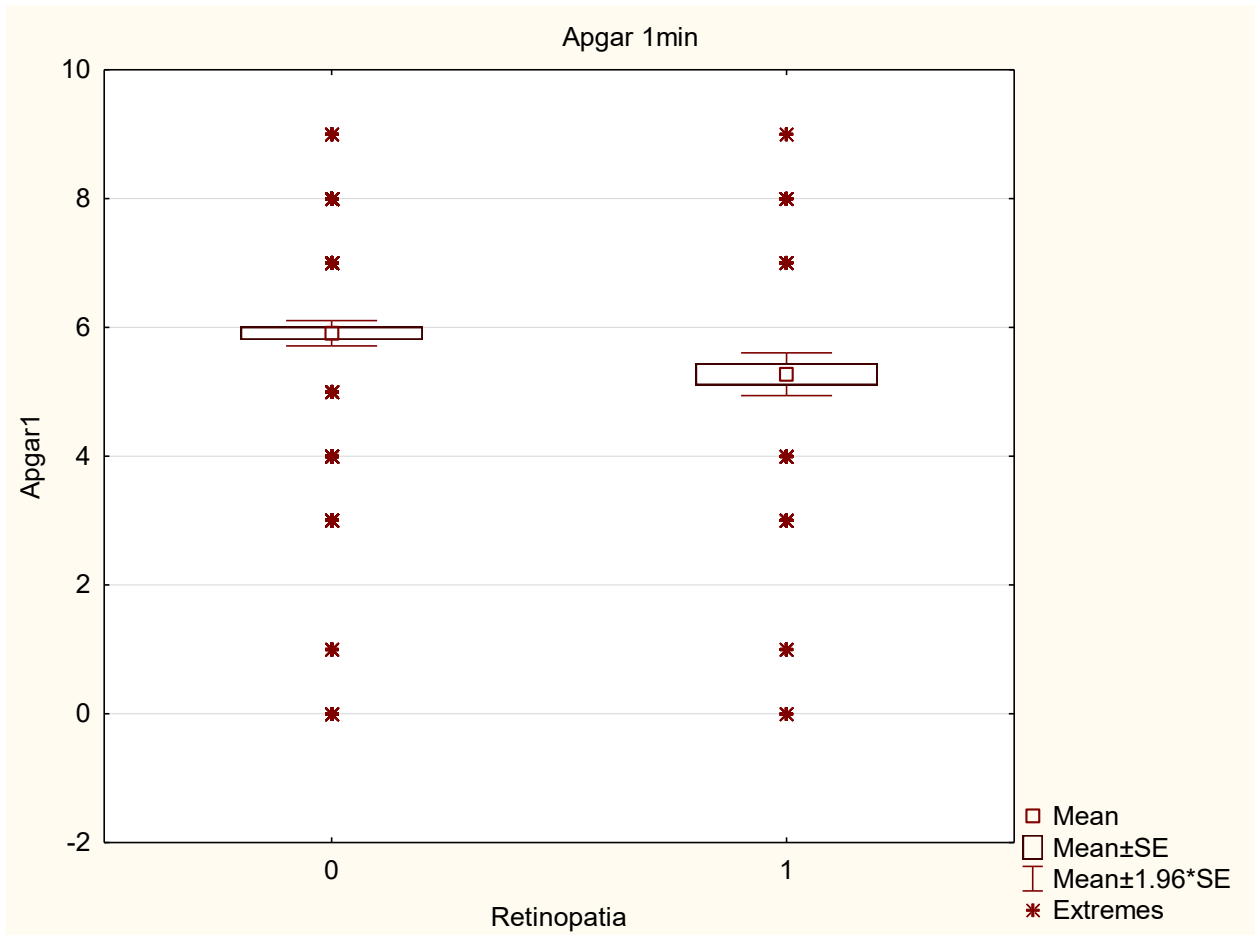
Días de exposición a Oxígeno



Variabl e	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t - Student t-value	df	p
FiO2	34.3	43.96	529	182	-9.7133	70 9	< 0.000001

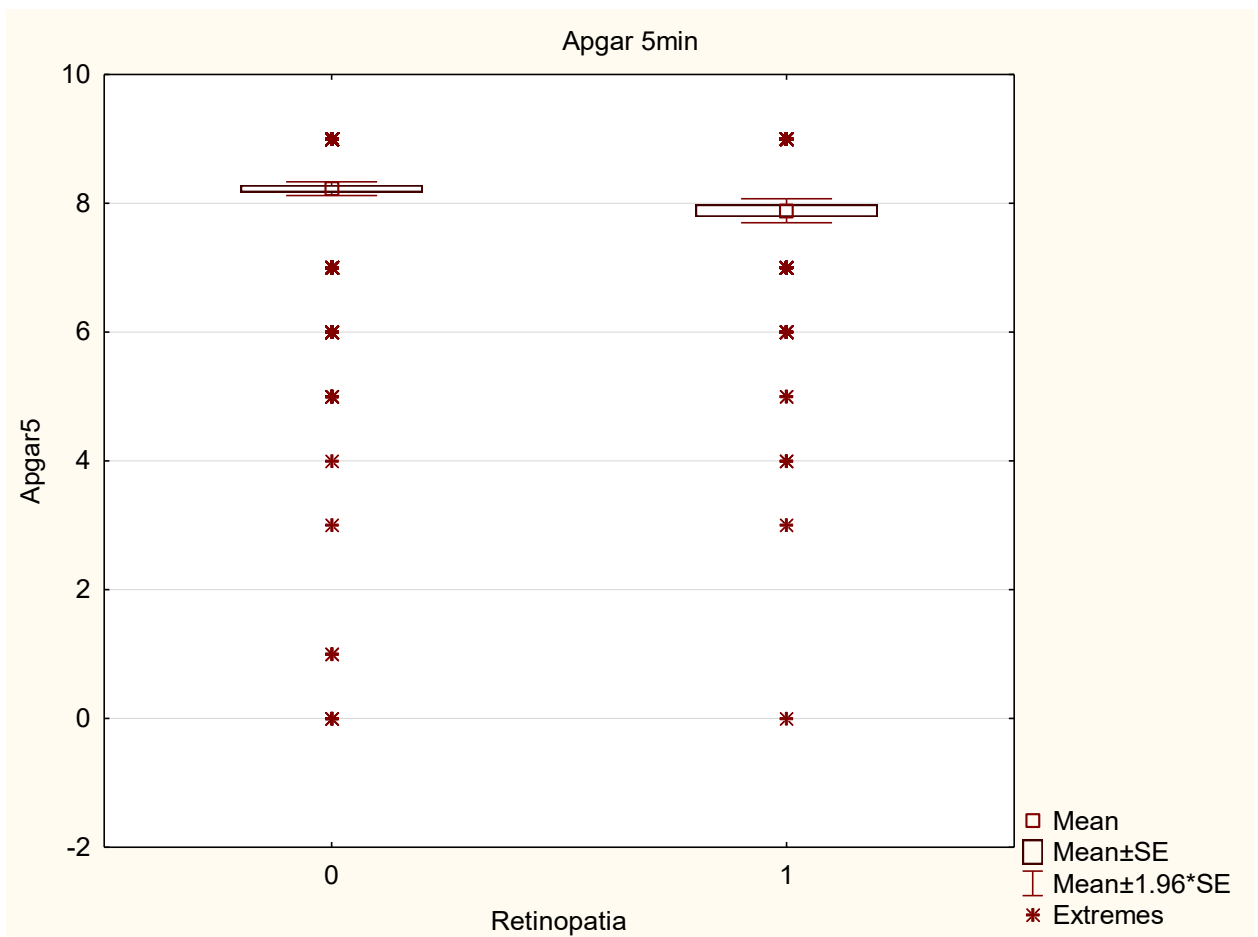
Gráfica 11 Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).

FiO 2.



Variabl e	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t-Student t-value	df	p
Apgar1	5.91	5.27	531	183	3.211	712	0.001382

Gráfica 12 Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).
Apgar 1min

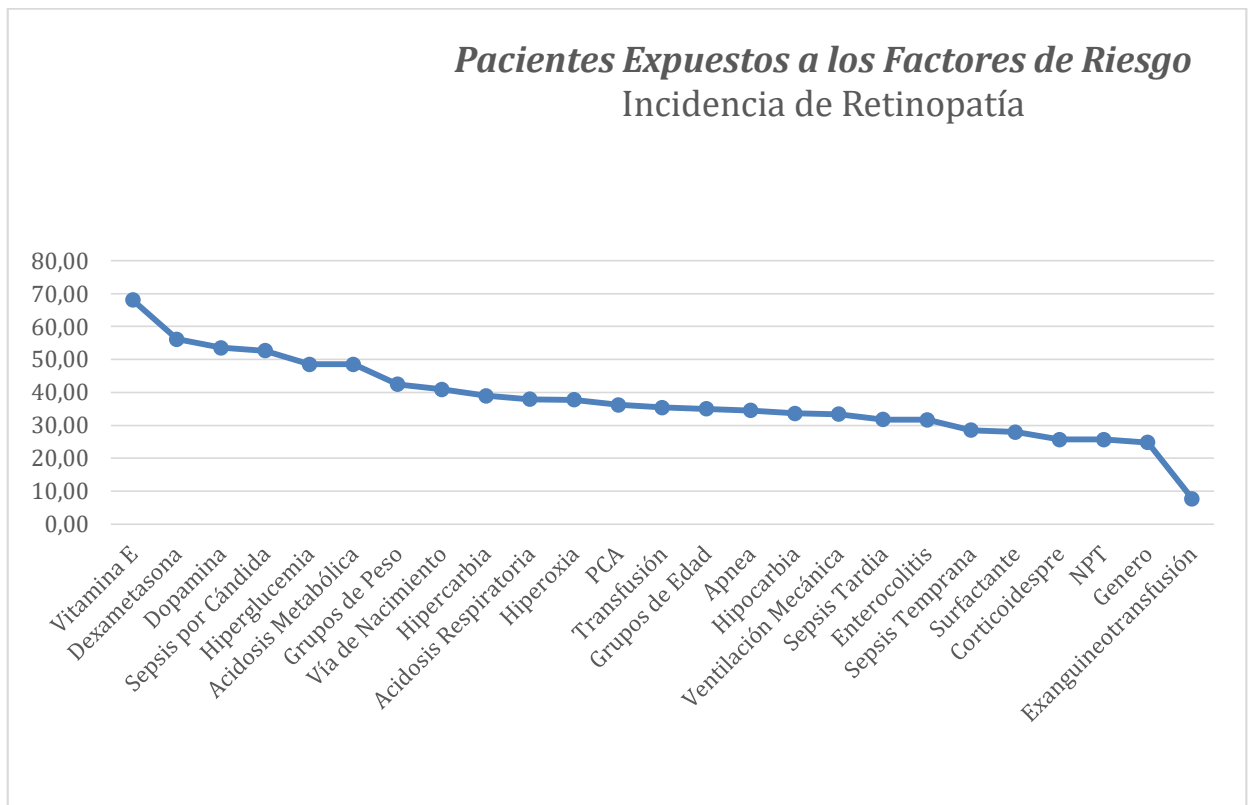


Variabl e	Con Retinopatía Media	Sin Retinopatía Media	Con Retinopatía N	Sin Retinopatía N	t-Student t-value	df	p
Apgar5	8.23	7.89	531	183	3.1672	712	0.001605

Gráfica 13. Análisis comparativo de valores medios para pacientes sin Retinopatía (0) vs pacientes con Retinopatía (1).
Apgar 5min

Tabla 5. Descripción de los pacientes *expuestos* a los factores de riesgo (FR). Distribución de la Retinopatía en esta circunstancia

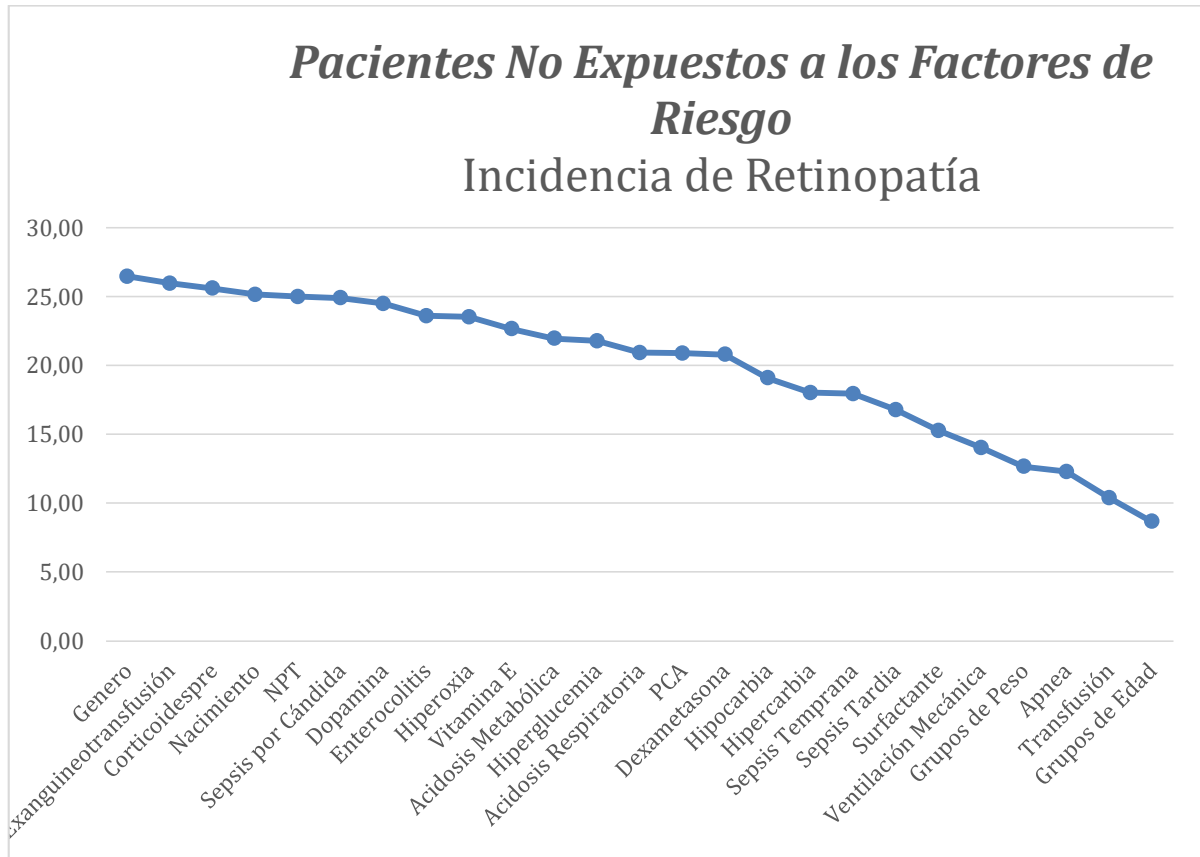
Factor de Riesgo	Expuestos al Factor de riesgo				Total
	Sin Retinopatía		Con Retinopatía		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Genero (Hombre)	267	75.21	88	24.79	355
Grupos de Edad Gest (< 30 semanas)	299	65.00	161	35.00	460
Vía de Nacimiento (cesárea)	13	59.09	9	40.91	22
Grupos de Peso (Menores de 900 gr)	179	57.56	132	42.44	311
Ventilación Mecánica	286	66.67	143	33.33	429
Corticoidespre	246	74.32	85	25.68	331
Apnea	281	65.50	148	34.50	429
Acidosis Respiratoria	123	62.12	75	37.88	198
Acidosis Metabólica	51	51.52	48	48.48	99
Hipocarbica	213	66.36	108	33.64	321
Hipercarbica	158	61.00	101	39.00	259
Transfusión	281	64.60	154	35.40	435
Exanguineotransfusión	12	92.31	1	7.69	13
Enterocolitis	123	68.33	57	31.67	180
PCA	141	63.80	80	36.20	221
Sepsis Temprana	371	71.48	148	28.52	519
Sepsis Tardia	288	68.25	134	31.75	422
Sepsis por Cándida	9	47.37	10	52.63	19
Surfactante	420	72.04	163	27.96	583
Dopamina	13	46.43	15	53.57	28
Dexametasona	43	43.88	55	56.12	98
Vitamina E	15	31.91	32	68.09	47
Hiper glucemia	53	51.46	50	48.54	103
Hiperoxia	66	62.26	40	37.74	106
NPT	525	74.36	181	25.64	706



Gráfica 14. Incidencia (%) de la retinopatía en *pacientes expuestos* a factores de riesgo.

Tabla 6. Descripción de los pacientes *No expuestos* a los factores de riesgo (FR).
Distribución de la Retinopatía en esta circunstancia.

Factor de Riesgo	No Expuestos al Factor de riesgo				Total
	Sin Retinopatía		Con Retinopatía		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Genero (Hombre)	264	73.54	95	26.46	359
Grupos de Edad Gest (< 30 semanas)	232	91.34	22	8.66	254
Vía de Nacimiento (cesárea)	518	74.86	174	25.14	692
Grupos de Peso (Menores de 900 gr)	352	87.34	51	12.66	403
Ventilación Mecánica	245	85.96	40	14.04	285
Corticoidespre	285	74.41	98	25.59	383
Apnea	250	87.72	35	12.28	285
Acidosis Respiratoria	408	79.07	108	20.93	516
Acidosis Metabólica	480	78.05	135	21.95	615
Hipocarbía	318	80.92	75	19.08	393
Hipercarbía	373	81.98	82	18.02	455
Transfusión	250	89.61	29	10.39	279
Exanguineotransfusión	519	74.04	182	25.96	701
Enterocolitis	408	76.40	126	23.60	534
PCA	390	79.11	103	20.89	493
Sepsis Temprana	160	82.05	35	17.95	195
Sepsis Tardía	243	83.22	49	16.78	292
Sepsis por Cándida	522	75.11	173	24.89	695
Surfactante	111	84.73	20	15.27	131
Dopamina	518	75.51	168	24.49	686
Dexametasona	488	79.22	128	20.78	616
Vitamina E	516	77.36	151	22.64	667
Hiper glucemia	478	78.23	133	21.77	611
Hiper oxia	465	76.48	143	23.52	608
NPT	6	75.00	2	25.00	8



Gráfica 15. Incidencia (%) de la retinopatía en ***pacientes no expuestos*** a factores de riesgo.

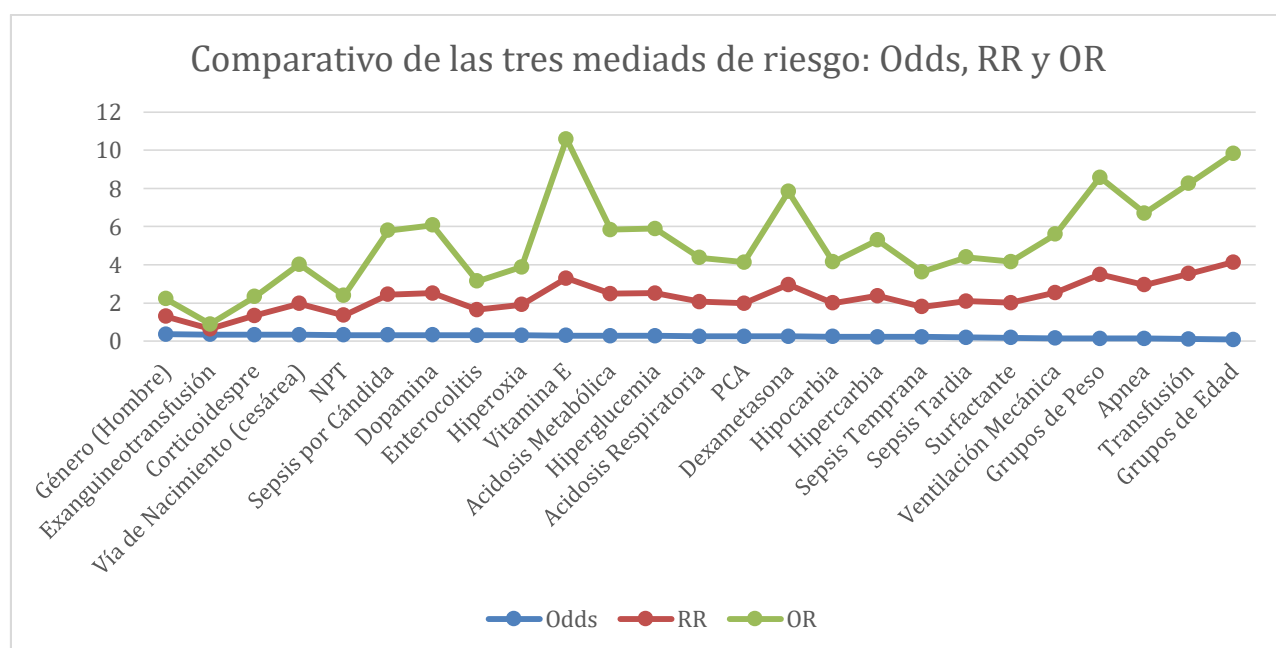
Tabla 7. Incidencia de la retinopatía en *pacientes expuestos* a factores de riesgo.
Análisis de riesgos: Cálculo de Odds

Factor de Riesgo (FR)	Sin Retinopatía	Con Retinopatía	SubTotal	Incidencia (Proporción)	Incidencia (Porcentaje)	Odds
Vitamina E	15	32	47	0.68	68.09	2.13
Dexametasona	43	55	98	0.56	56.12	1.28
Dopamina	13	15	28	0.54	53.57	1.15
Sepsis por Cándida	9	10	19	0.53	52.63	1.11
Hiperglucemia	53	50	103	0.49	48.54	0.94
Acidosis Metabólica	51	48	99	0.48	48.48	0.94
Grupos de Peso	179	132	311	0.42	42.44	0.74
Vía de Nacimiento	13	9	22	0.41	40.91	0.69
Hipercarbia	158	101	259	0.39	39.00	0.64
Acidosis Respiratoria	123	75	198	0.38	37.88	0.61
Hiperoxia	66	40	106	0.38	37.74	0.61
PCA	141	80	221	0.36	36.20	0.57
Transfusión	281	154	435	0.35	35.40	0.55
Grupos de Edad	299	161	460	0.35	35.00	0.54
Apnea	281	148	429	0.34	34.50	0.53
Hipocarbia	213	108	321	0.34	33.64	0.51
Ventilación Mecánica	286	143	429	0.33	33.33	0.50
Sepsis Tardía	288	134	422	0.32	31.75	0.47
Enterocolitis	123	57	180	0.32	31.67	0.46
Sepsis Temprana	371	148	519	0.29	28.52	0.40
Surfactante	420	163	583	0.28	27.96	0.39
Corticoidespre	246	85	331	0.26	25.68	0.35
NPT	525	181	706	0.26	25.64	0.34
Genero	267	88	355	0.25	24.79	0.33
Exanguineo transfusión	12	1	13	0.08	7.69	0.08

Tabla 8. Incidencia de la retinopatía en *pacientes no expuestos* a factores de riesgo. Análisis de riesgos: Cálculo de Odds, Riesgo Relativo (RR) y Odd Ratio (OR)

Factor de Riesgo (FR)	Sin Retinopatía	Con Retinopatía	SubTotal	Incidencia (Proporción)	Incidencia (Porcentaje)	Odds	RR	OR
Género (Hombre)	264	95	359	0.26	26.46	0.36	0.94	0.92
Exanguineotransfusión	519	182	701	0.26	25.96	0.35	0.30	0.24
Corticoidespre	285	98	383	0.26	25.59	0.34	1.00	1.00
Vía de Nacimiento (cesárea)	518	174	692	0.25	25.14	0.34	1.63	2.06
NPT	6	2	8	0.25	25.00	0.33	1.03	1.03
Sepsis por Cándida	522	173	695	0.25	24.89	0.33	2.11	3.35
Dopamina	518	168	686	0.24	24.49	0.32	2.19	3.56
Enterocolitis	408	126	534	0.24	23.60	0.31	1.34	1.50
Hiperoxia	465	143	608	0.24	23.52	0.31	1.60	1.97
Vitamina E	516	151	667	0.23	22.64	0.29	3.01	7.29
Acidosis Metabólica	480	135	615	0.22	21.95	0.28	2.21	3.35
Hiperglucemia	478	133	611	0.22	21.77	0.28	2.23	3.39
Acidosis Respiratoria	408	108	516	0.21	20.93	0.26	1.81	2.30
PCA	390	103	493	0.21	20.89	0.26	1.73	2.15
Dexametasona	488	128	616	0.21	20.78	0.26	2.70	4.88
Hipocarbica	318	75	393	0.19	19.08	0.24	1.76	2.15
Hipercarbica	373	82	455	0.18	18.02	0.22	2.16	2.91
Sepsis Temprana	160	35	195	0.18	17.95	0.22	1.59	1.82
Sepsis Tardía	243	49	292	0.17	16.78	0.20	1.89	2.31

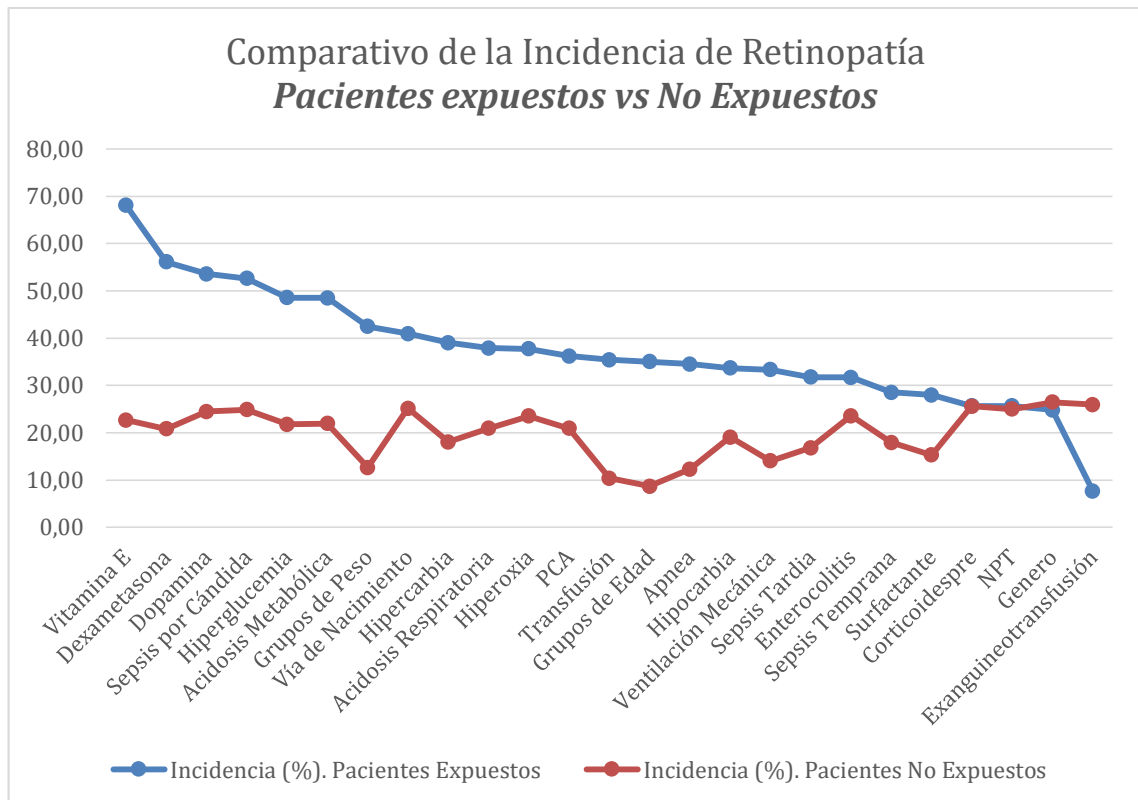
Surfactante	111	20	131	0.15	15.27	0.18	1.83	2.15
Ventilación Mecánica	245	40	285	0.14	14.04	0.16	2.38	3.06
Grupos de Peso	352	51	403	0.13	12.66	0.14	3.35	5.09
Apnea	250	35	285	0.12	12.28	0.14	2.81	3.76
Transfusión	250	29	279	0.10	10.39	0.12	3.41	4.72
Grupos de Edad	232	22	254	0.09	8.66	0.09	4.04	5.68



Gráfica 16. Comparativo de la medidas de riesgo: Odds, RR y OR.

Tabla 9. Incidencia de la retinopatía en *pacientes expuestos VS pacientes no Expuestos* a factores de riesgo.

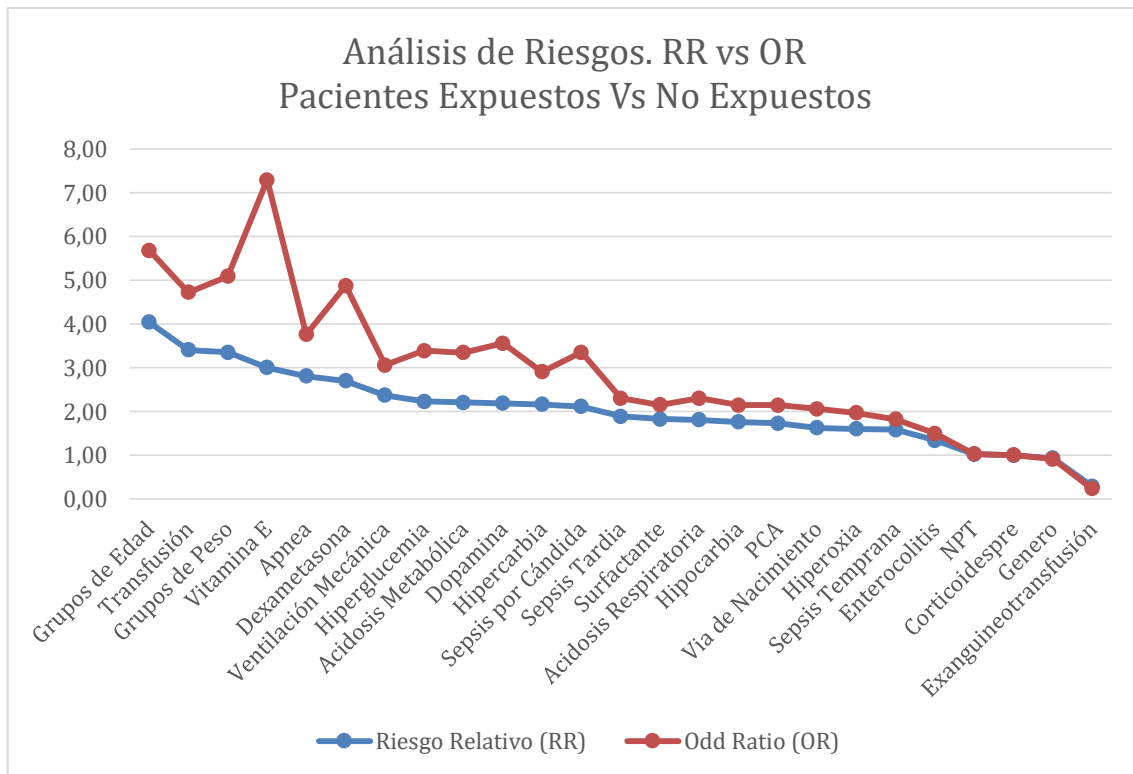
Factor de Riesgo (FR)	Incidencia (%). Pacientes Expuestos	Incidencia (%). Pacientes No Expuestos
Vitamina E	68.09	22.64
Dexametasona	56.12	20.78
Dopamina	53.57	24.49
Sepsis por Cándida	52.63	24.89
Hiperglucemia	48.54	21.77
Acidosis Metabólica	48.48	21.95
Grupos de Peso	42.44	12.66
Vía de Nacimiento	40.91	25.14
Hipercarbia	39.00	18.02
Acidosis Respiratoria	37.88	20.93
Hiperoxia	37.74	23.52
PCA	36.20	20.89
Transfusión	35.40	10.39
Grupos de Edad	35.00	8.66
Apnea	34.50	12.28
Hipocarbia	33.64	19.08
Ventilación Mecánica	33.33	14.04
Sepsis Tardía	31.75	16.78
Enterocolitis	31.67	23.60
Sepsis Temprana	28.52	17.95
Surfactante	27.96	15.27
Corticoidespre	25.68	25.59
NPT	25.64	25.00
Genero	24.79	26.46
Exanguineotransfusión	7.69	25.96



Gráfica 17. Incidencia de la retinopatía *en pacientes expuestos VS no expuestos* a los factores de riesgo.

Tabla 10. Análisis de riesgos. Exposición vs no exposición al riesgo.

Factor de Riesgo (FR)	Riesgo Relativo (RR)	Odd Ratio (OR)
Grupos de Edad	4.04	5.68
Transfusión	3.41	4.72
Grupos de Peso	3.35	5.09
Vitamina E	3.01	7.29
Apnea	2.81	3.76
Dexametasona	2.70	4.88
Ventilación Mecánica	2.38	3.06
Hiperglucemia	2.23	3.39
Acidosis Metabólica	2.21	3.35
Dopamina	2.19	3.56
Hipercarbia	2.16	2.91
Sepsis por Cándida	2.11	3.35
Sepsis Tardía	1.89	2.31
Surfactante	1.83	2.15
Acidosis Respiratoria	1.81	2.30
Hipocarbia	1.76	2.15
PCA	1.73	2.15
Vía de Nacimiento	1.63	2.06
Hiperoxia	1.60	1.97
Sepsis Temprana	1.59	1.82
Enterocolitis	1.34	1.50
NPT	1.03	1.03
Corticoides pre	1.00	1.00
Genero	0.94	0.92
Exanguineotransfusión	0.30	0.24



Gráfica 17. Análisis de riesgos. Exposición vs no exposición al riesgo.