



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

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PREMATUROS CON
DESPRENDIMIENTO DE RETINA SECUNDARIO A RETINOPATÍA DEL
PREMATURO EN LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. JORGE WILSON NÚÑEZ DUARTE

DIRECTOR DE TESIS: DR. MARCO ANTONIO RAMÍREZ

Ciudad de México, Febrero de 2018





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.

Esta tesis
camino
advertir
A mis
Colabor
mucho
1999

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DIRECTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO RAMIREZ

JEFE DE DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESORES DE TESIS

M EN C. DRA MARIA ESTHER SANTILLAN
MÉDICO ADSCRITO DE DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios y la virgen quienes supieron guiarme por el buen camino, darme fuerza para seguir adelante y enseñarme a encarar las adversidades y nunca desfallecer en el intento.

A mis padres y hermano por todo el sacrificio y esfuerzo que hacen desde Colombia para brindarme todo su amor, comprensión, confianza y apoyo incondicional en cada momento de mi vida sobre todo en mis estudios de postgrado.

A mi novia Catalina Roa, que ha sido mi apoyo e impulso durante toda a especialización para la finalización de la misma, por brindarme su amor incondicional, y ser fuente de consejos y de sabiduría en todo momento. En los momentos que nos tocaban tareas muy difíciles recuerdo que yo siempre te decía que no la quería hacer porque la información es difícil de encontrar, tú sabiamente me aconsejabas que por muy difícil que parezca algo siempre tiene una solución, compartimos muchas experiencias buenas y malas juntos, supimos salir adelante como pareja y como estudiantes, le doy gracias a Dios por haberte puesto en mi camino porque de no ser por ti no hubiera logrado lo que hice hasta ahora.

A Mis asesores de tesis el Dr. Marco Ramírez, la Dra. Santillán junto con los residentes del servicio de oftalmología, quienes se han tomado el arduo trabajo de transmitirme sus conocimientos especialmente en el campo en el cual me base para la realización de la tesis. Además por encaminarme por el camino correcto.



RESUMEN

OBJETIVO: Identificar la edad de gestación y peso al nacimiento de los recién nacidos prematuros que desarrollaron retinopatía del prematuro estadio 4b y 5 entre el periodo 1 de mayo 2011 hasta el 31 de Mayo 2017 en el Hospital Infantil de México Federico, atendidos en la consulta externa del servicio de oftalmología pediátrica.

METODO: El presente estudio es de tipo transversal y descriptivo, nos permite describir frecuencias, características de las variables de todos pacientes de consulta externa de oftalmología del Hospital infantil de México Federico Gómez entre el 2011 - 2017 que cumplieron criterios de inclusión: Recién nacidos con retinopatía del prematuro estadio 4b y 5, Paciente del hospital infantil de México Federico Gómez, Peso menor de 2000g, Edad gestacional menor de 37 SDG.

RESULTADOS: se estudiaron en total 32 paciente provenientes de diferentes estados del país. Los estados que tuvieron un mayor casos fueron en primer lugar el Estado de México con 7 pacientes (21.9%), seguido de Oaxaca, Veracruz y Puebla. Hubo más pacientes masculinos que femeninos representado en 62.5% para los hombre y 37.5% para las mujeres. La mediana del peso corporal al nacimiento fue de 1255 +- 478 gr y la mediana de la edad gestacional fue de 29 +- 2.4 semanas de gestación, la mayoría de los recién nacido tenían un peso menor a 1750g (87.5%) y menor a 34 semanas de gestación (93.8%), 4 pacientes (12.5%) tenían un peso mayor a 1750g y 2 pacientes (6.25%) tenían una edad gestacional mayor a 34 semanas de gestación.

CONCLUSION: Es importante el desarrollo de programas de tamizaje en los diferentes estados en el que se incluyan estos hospitales donde el personal médico no está debidamente capacitado para detectar posibles casos y posteriormente realizar el tamiz.



Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. DEFINICIÓN.....	7
2.2. FISIOPATOLOGÍA.....	8
2.2.1. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL	10
2.2.2. FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1 (IGF1)	10
2.2.3. ERITROPOYETINA (EPO).....	11
2.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	11
2.4. FACTORES DE RIESGO.....	13
2.5. CLASIFICACIÓN.....	14
2.5.1. LOCALIZACIÓN	15
2.5.2. EXTENSIÓN.....	15
2.5.3. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD.....	16
2.5.4. ENFERMEDAD PLUS	17
3. ANTECEDENTES	18
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
5. JUSTIFICACIÓN	19
6. OBJETIVOS	21
6.1. OBJETIVO GENERAL	21
6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
7. METODOS	22
8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	23
9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	24
9.1. VARIABLES INDEPENDIENTES.....	24
9.2. VARIABLES DEPENDIENTES.....	24
10. RESULTADOS	27
11. DISCUSIÓN	33
12. CONCLUSIONES	35
13. BIBLIOGRAFIA	36



1. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) fue descrita por primera vez en 1942 por Terry(1) como “fibroplasia retrolental” lo que actualmente corresponde a un estadio avanzado de la ROP, estadio V, además hizo hincapié en la asociación de la enfermedad con la prematuridad. Posteriormente en el año de 1951 Campbell describe la relación que existe entre la ROP y el uso de oxígeno en los recién nacidos prematuros (2).

Se han descrito dos grandes epidemias de niños ciegos por ROP a largo de la historia de esta entidad. La primera que fue registrada entre los años 40 y 50. Y la segunda epidemia en la década de los 70. Actualmente nos estamos enfrentando a una tercera epidemia esto a pesar de los amplios conocimientos que se tiene de esta patología y los avances tecnológicos.

En la actualidad se estima que a nivel mundial 50.000 niños son ciegos por retinopatía del prematuro (ROP) de los cuales la mitad de los casos se encuentra en Latinoamérica (3). Se considera actualmente como una de las principales causas de ceguera a nivel mundial.

La ROP se define como una enfermedad caracterizada por un crecimiento y desarrollo anormal de los vasos sanguíneos de la retina en recién nacido prematuros (4), de etiología multifactorial, donde factores de riesgo como el peso al nacer, la edad gestacional y el uso de oxígenos están plenamente identificados en el inicio de esta entidad.

Un diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno, nos permite prevenir los casos de ceguera de estos pacientes y a su vez. En México existen guías de tamizajes locales, la cuales deben ajustarse a las condiciones regionales de frecuencia de ROP dependiendo de la edad de gestación y peso, como lo demuestra Andrea A Zin(5) en un estudio realizado en Brasil donde se evidencia que en terapias intensivas con alta tasa de mortalidad de Rio de Janeiro se



asocian con un aumento en el número de casos de ROP, asimismo establece que los parámetros señalados para detección temprana de la retinopatía del prematuro deben utilizar criterios con rangos más amplios de 1500 g y 35 semanas. Esta mismo razonamiento aplica para países como México y Colombia los cuales se encuentran en vía de desarrollo del mismo modo que Brasil y sus características sociales, culturales y económicas son similares, razón por la cual se llevó a cabo este estudio con el fin de proporcionar algunos datos preliminares para mejoría de las guías que se tienen en México para la detección temprana de la retinopatía del prematuro.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. DEFINICIÓN

Todas las definiciones que se le han dado a la ROP son semejantes. Samilson(6) en 1951 la define como la aparición de una vaina fibrovascular por detrás del cristalino que lleva pérdida total de la visión y de causa desconocida; Kinzey y Zacharias(7) quienes la definen como una enfermedad que se caracteriza por la presencia de una membrana vascularizada situada detrás del cristalino, usualmente asociada a la prematurez y que afecta ambos ojos; de igual manera Terry(1) agrega que la enfermedad se presenta en niños de menos de 3 y media onzas de peso al nacer y que la membrana retrolental es blanca densa y opaca.

Según Good at el. se define la ROP como una enfermedad caracterizada por un crecimiento y desarrollo anormal de los vasos sanguíneos de la retina en recién nacido prematuros (4), en ocasiones puede ser leve, sin dejar secuelas visuales hasta estadios severos los cuales pueden ser causa de discapacidad visual importante hasta la ceguera.



2.2. FISIOPATOLOGÍA

Para entender el desarrollo de la ROP es necesario conocer la forma en la cual se desarrolla la vasculatura de la retina normalmente.

El desarrollo vascular se fundamenta en la formación de vasos sanguíneos por medio de diferentes procesos como angiogénesis, vasculogenesis, maduración de los vasos o remodelación vascular.

La vasculogenesis: consisten en la formación de vasos de Novo por diferenciación de células precursoras endoteliales lo cuales van a originar a los vasos primitivos y son responsables de la formación de los grandes vasos y de los vasos de órganos derivados del endodermo.

La angiogénesis: es la formación de vasos a partir de brotes en vasos preexistentes, esto es muy importante en la vascularización del riñón y el sistema nervioso central.

En la retina el desarrollo vascular mediado por angiogénesis es el responsable de las partes periféricas de la vasculatura de la retina capilar interna así como de los elementos de la vasculatura retiniana externa y de vasos perifoveales. Este mecanismo se encuentra mediado por la hipoxia tisular relativa. El factor-1 inducido por hipoxia (FIH) es una proteína que actúa como factor de transcripción para el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE). El FCVE es el principalmente secretado por los astrocitos y células de Müller. Los astrocitos retinianos se asocian estrechamente con las células endoteliales en desarrollo, el FCVE estimula la proliferación de células endoteliales. Cualquier factor que reduzca los niveles de FIH, como la hiperoxemia producida por la terapia de oxígeno, dará lugar a la reducción y retraso del crecimiento vascular retiniano mediado por angiogénesis.

La vasculogenesis ayuda a la formación del gran plexo vascular interno. Esta formación de vasos retinianos es promovido por el aumento de la demanda



metabólica de las neuronas que dará como resultado una hipoxia local o hipoxia fisiológica mecanismo mediado por FCVE. La vasculogénesis provee un mecanismo para la rápida formación de un primitivo plexo vascular en las regiones antes invadidas por células precursoras vasculares, por angiogénesis el plexo se expande para compensar las necesidades metabólicas de la retina en desarrollo.

En la actualidad se sabe que la retinopatía del prematuro se debe a una interrupción del proceso normal de vascularización debido al nacimiento pre término donde se interrumpe este proceso.

Se conoce que es una retinopatía de origen multifactorial donde el principal desencadenante es el uso de oxígeno, el cual se desarrolla por la presencia de una retina inmadura al momento del nacimiento.

La ROP cursa con dos fases. La primera fase es en la cual existe una pérdida de los vasos sanguíneos y una interrupción en el crecimiento de los mismos en la retina. Esta primera fase es acentuada por factores extrauterinos, principalmente el oxígeno, donde un aumento de los niveles de oxígeno incluso al aire ambiente conllevan a una interrupción del crecimiento de los vasos sanguíneos retinianos y (8) **la obliteración** dejando la retina periférica avascular, esta hiperoxia relativa se exagera por el oxígeno suplementario. Esto quiere decir que en esta primera fase los factores de crecimiento mediados por oxígeno se encuentran disminuidos a causa de los niveles de oxígeno anormalmente alto y la ausencia de otros factores que suministra la madre en el último trimestre del embarazo, a medida que la retina madura, los requerimientos metabólicos aumentan cambiando la retina avascular a una retina hipoxica llevando así a la fase II de la ROP.

La fase II se caracteriza por un aumento rápido de los factores de crecimiento mediados por oxígeno, lo cuales en la fase I estaba abolidos, esto lleva a la **neovascularización. (8-12)**



Existen varios factores angiogenicos involucrados en esta patología como: el FCVE, IGF-1, eritropoyetina, el factor-1-alfa-inducido por hipoxia y la eritropoyetina.

2.2.1. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL

El FCVE es uno de los más importantes en las enfermedades retinianas asociadas con angiogénesis patológica. Inicialmente fue descrito como un factor vaso permeable tiempo después se reveló que induce el crecimiento de las células endoteliales. En los años cuarenta se propuso que factores mediados por oxígeno estaban involucrados en la neo vascularización de la retina, sin encontrar alguno específicamente. Años después se describe como el “factor X” regulado por oxígeno, la cual se llamaría después como factor de crecimiento vascular endotelial. La FCVE es una proteína que se encuentra elevada en pacientes con neo vascularización de la retina.

2.2.2. FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1 (IGF1)

La ROP es de origen multifactorial, por lo que se considera que factores que controlan el crecimiento juegan un papel importante. El IGF-1 es esencial para el desarrollo vascular normal de la retina, se ha visto que niveles séricos promedio de IGF-1 en niños prematuros esta inversamente relacionado con la severidad de la presentación clínica de la ROP, lo que quiere decir que niveles bajos postnatales de IGF-1 en el suero de prematuros son un factor de riesgo determinante para ROP al igual que edad gestacional y bajo peso al nacer.(13)



2.2.3. ERITROPOYETINA (EPO)

La eritropoyetina es una hormona segregada por el hígado del feto y posteriormente por el riñón, su función es estimular la eritropoyesis en medula ósea, la inhibición de la apoptosis en la células vasculares y neuronales, y la regulación de angiogénesis. La expresión de la EPO depende de la saturación de oxígeno, muy similar al FCVE, ambos regulados por FIH. En estudios animales se ha sugerido que el momento de la administración de la EPO es importante, ya que durante la fase 1 cree tener un papel protector, mientras que durante la fase II puede exacerbar la neo vascularización. (14)

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La retinopatía del prematuro es una causa importante de ceguera infantil evitable en países desarrollados y también en varios países que se encuentran en vía de desarrollo

Países industrializados, históricamente han descrito dos epidemias de retinopatía del prematuro, la primera epidemia ocurrió entre los años 1940 y 1950, afectando principalmente a recién nacidos prematuros en Estados Unidos y en menor medida a Europa occidental, el principal factor de riesgo fue el uso de oxígeno suplementario sin control. En este momento la media de peso al nacer de pacientes afectados en el Reino Unido fue de 1370g (rango 936g-1843g) y en Estados Unidos 1354g (rango 770-3421g) (15), esto quiere decir que recién nacidos más maduro y grandes presentaban esta entidad. Una segunda epidemia en los países industrializados se inició en la década de los 1970, esto como consecuencia de un aumento en la tasa de supervivencia de recién nacidos extremadamente prematuros.

La población de niños que están en riesgo de desarrollar ceguera por ROP, ha ido cambiando con el tiempo en países desarrollados, debido a mejora en la implementación de la biotecnología al igual que una mejor comprensión de los factores de riesgo y fisiopatología de la ROP, un uso prudente del oxígeno,



seguimiento más estricto de niveles de oxígeno en sangre y mejoras en la atención neonatal, lo cual conlleva a un aumento en la sobrevivencia de recién nacidos pre término y un mejor seguimiento del mismo.

Según Gilbert et al (3), estima que a nivel mundial 50.000 niños son ciegos por retinopatía del prematuro (ROP) de los cuales la mitad de los casos se encuentra en Latinoamérica. La retinopatía del prematuro también se reporta en países que inician camino hacia el desarrollo como India y China. Las características de los bebés que desarrollan enfermedad severa varía en comparación con los bebés en los países de ingresos medios y bajos ya que poseen un rango mucho más amplio de pesos al nacer y edad gestacional de lo que es actualmente se observa en los países industrializados.

Las tasas de enfermedad que requieren tratamiento también tienden a ser mayores en los países de ingresos medios y bajos que sugieren que los bebés están expuestos a factores que son controlados en los países industrializados.

Se estima que en Latinoamérica aproximadamente 25.000 niños padecen de ceguera a causa de la ROP(3). Sin embargo en varios países de América Latina, existe una falta de información relacionada con la prevalencia de ROP, que frena el desarrollo de estrategias para minimizar la ocurrencia de la enfermedad.(3)

Estudios recientes determinan que la prevalencia de ROP se encuentran en un rango muy variable que va desde 6.6% hasta 82% y la prevalencia de ROP severa que requiere tratamiento varía del 1,2% hasta 23%; estas variaciones se deben a que en algunos países no existe tamizaje visual de rutina para la detección de la enfermedad, de igual manera hay una falta de servicios para la atención y tratamiento.(16)

Debido a las diferentes características sociales y diferencias en los procedimientos utilizados para el cuidado de los recién nacidos en los países de Latinoamérica, como la diferencia en raza, el desarrollo económico de cada región y la diversidad cultural con la que contamos hace que los criterios de selección utilizados para la



realización del tamizaje como el peso al nacer y la edad gestacional no deben ser iguales entre los países.

2.4. FACTORES DE RIESGO

La retinopatía del prematuro se considera una patología de origen multifactorial, Según los lineamientos para ROP en México se han encontrado factores que se encuentran estrechamente relacionados con la ROP estos son:

- Bajo peso al nacer (1750g).
- Prematurez (edad gestacional menor de 34 SDG).
- Uso de oxígeno.
- Sexo masculino.

A su vez otros factores de riesgo se han asociado con la aparición de ROP, los cuales hasta la fecha no se han confirmado por estudios con adecuado diseño.

Estos factores son:

- **Uso de esteroides después del nacimiento:** estudios han demostrado la asociación entre el uso de dexametasona con una mayor presentación de la ROP grave. (17, 18)
- **Sepsis:** informes actuales demuestran que la sepsis en pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer aumenta el riesgo de presentar ROP al doble. (19)
- **Hiperglicemia:** es importante considerar que no existe un consenso mundial en relación con los valores diagnósticos de hiperglicemia. Estudios retrospectivos muestran que en paciente prematuros con peso menor a 1000g presentar hiperglicemia (glucosa en plasma >150) aumenta el riesgo de presentar la patología.(20). Aunque reciente estudios muestran que no hay una asociación significativa entre la hiperglicemia y el riesgo de presentar



ROP(21, 22), resaltan la importancia de realizar nuevos estudios para determinar dicha asociación. En estudios realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez no se ha encontrado esta correlación.

- **Deficiencia de vitamina E:** en recién nacidos prematuros el sistema de antioxidantes se encuentra inmaduro, por lo que son susceptibles a desarrollar patologías mediadas por radicales libres. En paciente con ROP se han encontrado niveles elevados de hipoxantina (es un generador de radicales libres) en el humor vítreo de neonatos. Lo cual sugiere que uso de antioxidante como la vitamina E previene la ROP.

Otros factores como la ventilación mecánica, falta de alimentación con seno materno, uso de indometacina, uso de eritropoyetina, las transfusiones de concentrado eritrocitario y la ingesta de hierro, la persistencia del ductus arterioso se han asociado al riesgo de presentar ROP, aunque aún falta estudios para determinar dicha correlación.(23)

2.5. CLASIFICACIÓN

La clasificación internacional para la retinopatía del prematuro(24, 25) proporciona un método universalmente aceptado para documentar la extensión y la severidad de la enfermedad. Esta clasificación se basa en cuatro características que son:

1. Zonas.
2. Estadios.
3. Extensión.
4. Presencia o ausencia de enfermedad Plus.



2.5.1. LOCALIZACIÓN

La localización de la enfermedad se basa en 3 zonas concéntricas de la retina, donde el centro de la zona es el disco óptico, esta convención fue seleccionada así porque la vasculatura de la retina crece desde el nervio óptico hacia la ora serrata:

2.5.1.1. ZONA I

Radica en un círculo, donde el radio extensión es el doble de distancia que hay entre el disco óptico y la macula. Cualquier alteración vascular en esta zona se considera grave, ya que la evolución de la ROP es más rápida y se considera de muy alto riesgo para ocasionar ceguera.

2.5.1.2. ZONA II

Área circular la cual se extiende fuera de la zona I hasta la ora serrata nasal (se encuentra en la posición 3 en el ojo derecho y en la posición 9 del ojo izquierdo).

2.5.1.3. ZONA III

Es el área residual de la retina temporal que se encuentra entre el área exterior de la zona II y ora serrata. Es una área que cuando se encuentra afectada el riesgo para ocasionar ceguera es bajo o nulo.

2.5.2. EXTENSIÓN

La extensión de la enfermedad es registrado según las horas del reloj, esto quiere decir que para el observador del ojo las 3 hora es a posición que se encuentra nasal en el ojo derecho y temporal en el ojo izquierdo y las 9 horas es la posición nasal del ojo izquierdo y temporal del ojo derecho.

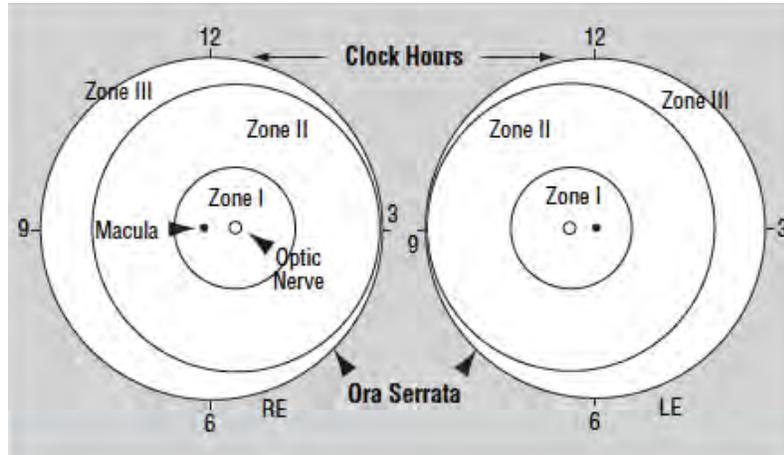


Figura 1 esquema de la retina, se observa las zonas y horas del reloj usadas para describir la localización y extensión de la retinopatía del prematuro (the committee for the classification of Retinopathy of Prematurity.)

2.5.3. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

Se utilizaron 5 estadios para describir la respuesta de la vasculatura anormal en la unión del área de la retina vascularizada y la no vascularizada.

A. Estadio 1: línea de demarcación.

Es la estructura que separa la retina anterior avascular de la retina posterior vascularizada. Generalmente este estadio resuelve sin dejar secuelas aunque también puede en ocasiones evolucionar a estadio 2.

B. Estadio 2: cresta.

Se forma en el borde de la línea de demarcación al elevarse y ensancharse. Esta cresta puede cambiar de coloración blanquecina a rosada. A su vez también se pueden observar pequeños grupos de vasos sanguíneos en la retina posterior llamado “pop corn”.

C. Estadio 3: proliferación fibrovascular extra retiniana

Existen neovascularización desde la cresta hasta el vítreo. Según la gravedad de las lesiones este estadio se subdivide en leve, moderado



y severo dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extraretinal que infiltra e vítreo.

D. Estadio 4: desprendimiento parcial de la retina

El estadio 4 se divide en:

Estadio 4 A: el desprendimiento retina no comprende la fovea

Estadio 4 B: el desprendimiento retina si compromete la fovea.

En este estadio el desprendimiento ocurre debido a que la retina es traccionada anteriormente hacia el vítreo por la zona fibrovascular.

E. Estadio 5: desprendimiento total de la retina

Como su nombre lo indica representa el desprendimiento total de la retina. La mayoría de las ocasiones es de origen traccional y ocasionalmente puede ser exudativo.

2.5.4. ENFERMEDAD PLUS

Se caracteriza por la presencia de las dilataciones venosas y tortuosidad arteriolar en el polo posterior, esto se puede acompañar de rigidez vascular, turbidez vítrea y dilatación vascular en el iris.

La enfermedad pre plus se caracteriza por la presencia de alteraciones vasculares en el polo posterior, se puede apreciar mayor tortuosidad arteriolar e ingurgitación venular, las cuales son insuficientes para diagnosticar Enfermedad plus. Esta entidad tiene un valor pronóstico muy importante similar al de la edad gestacional, peso al nacer localización y estadio de la enfermedad.(24, 25)



3. ANTECEDENTES

La retinopatía del prematuro (ROP) fue descrita por primera vez en 1942 por Terry(1) como “fibroplasia retrolental” lo que actualmente corresponde a un estadio avanzado de la ROP, estadio V, además hizo hincapié en la asociación de la enfermedad con la prematuridad. Rápidamente, Kinsey y Zacharias(7) publicaron sus observaciones describiendo la frecuencia con que se presenta esta entidad. Su trabajo, publicado en 1949, describe la frecuencia y su asociación con posibles factores de riesgo, entre los que mencionan la correlación con “la utilización de preparados de vitaminas hidrosolubles, la cantidad de hierro administrado y, en menor medida, a la cantidad de oxígeno administrada”; simultáneamente se realizaban estudios sobre la relación que existe entre la administración de oxígeno y la aparición de la ROP como lo describen estudios realizados por Campbell(2), Ashton(26) y Patz(27) entre los años 1951 y 1954, donde demostraban la toxicidad del oxígeno en la retina, razón por la que se restringe el uso de oxígeno en recién nacidos prematuros, con lo cual se logra una disminución de los casos de ROP; a pesar de esto no se logra eliminar por completo la enfermedad, lo cual deja claro que no solo el uso de oxígeno suplementario es la causa sino que muchos otros factores se encuentran involucrados dentro de la fisiopatología de esta entidad.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En recién nacidos con retinopatía del prematuro, cuales son las características clínicas perinatales en pacientes mexicanos que desarrollaron desprendimiento de retina secundario en el hospital infantil de México Federico Gómez ?.



5. JUSTIFICACIÓN

El incremento en la sobrevivencia de recién nacidos prematuros y con muy bajo peso al nacimiento se ha considerado un gran reto no solo para el personal de la salud sino también para la creación de nuevas políticas en salud pública, mejora de tecnología todos esto encaminado en brindar un mejor cuidado de estos pacientes para que de esta forma se pueda lograr un crecimiento y desarrollo óptimo durante su estancia hospitalaria, minimizando al máximo las diferentes complicaciones que pueden aparecer en este tipo de pacientes.

Con el aumento de la tasa de recién nacidos vivos, de este mismo modo ha ido aumentando la sobrevivencia de los recién nacidos pre termino, y de la mano el aumento de la retinopatía del prematura esto es debido a las mejoras que se han realizado con el paso de los años en el cuidado de la salud especialmente de los recién nacido. Desde la creación de la unidades de cuidados intensivos neonatales, seguido por la mejoras tecnología que se han creado para mejorar el cuidado y bienestar de los pacientes como lo son las incubadoras la monitorización completa de cada paciente incluyendo la monitorización de oxígeno dado a acá uno de los pacientes.

Estos avances tecnológicos se encuentran bien establecidos en países con altos niveles de desarrollo, donde para el cuidado de un recién nacido cuentan los más altos estándares de calidad para realizar esta labor, desde las instalaciones que tienen el equipo tecnológico adecuado, pasando por un adecuado entrenamiento de cada una de las personas implicadas en esta labor. Situación diferente a la que ocurre en países en vía de desarrollo como lo es Latinoamérica, donde la falta de recurso de algunos países, comprometen una adecuada atención del recién nacido.



En América Latina hay una escases de estudios sobre la retinopatía del prematuro y México no es la excepción. Actualmente la escasez de programas para la prevención, detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro provocan que esta enfermedad sea la principal causa de ceguera infantil prevenible en México. Cabe recordar ROP es una de la principales causas de ceguera prevenible a nivel mundial. Con el tamizaje bien realizado e intencionado es posible evitar un daño que a largo plazo tiene un alto costo, esto quiere decir que con el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno sería una intervención con un elevado índice de costo efectividad (previene la discapacidad visual)

Existen guías de tamizajes locales que deben ajustarse a las condiciones regionales de frecuencia de ROP por lo que la edad de gestación y peso deben cambiarse, ya que debido a las diferentes características sociales y diferencias en los procedimientos utilizados en los países de Latinoamérica, los criterios de selección utilizados para la realización del tamizaje como el peso al nacer y la edad gestacional no deben ser iguales entre los países. Razón por la cual se llevó a cabo este estudio con el fin de proporcionar algunos datos preliminares para mejoría de las guías que se tienen en México para la detección temprana de la retinopatía del prematuro.



6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar la edad de gestación y peso al nacimiento de los recién nacidos prematuros que desarrollaron retinopatía del prematuro estadio 4b y 5 entre el periodo 1 de mayo 2011 hasta el 31 de Mayo 2017 en el Hospital Infantil de México Federico, atendidos en la consulta externa del servicio de oftalmología pediátrica.

6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar características clínicas en paciente que presentaron desprendimiento de retina parcial o total por prematurez
- Reconocer los estados que refieren para valoración a los pacientes con ROP estadio 4b y 5.



7. METODOS

➤ TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo transversal y descriptivo, nos permite describir frecuencias, características de las variables para obtener la edad de gestación de los recién nacidos prematuros que desarrollaron ROP estadio 4b y 5 entre 2011 y 2017 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

➤ UNIVERSO Y MUESTRA

Todos pacientes de consulta externa de oftalmología del Hospital infantil de México Federico Gómez entre el 2011 - 2017 que cumplieron criterios de inclusión.

➤ CRITERIOS DE INCLUSION

- Recién nacidos con retinopatía del prematuro estadio 4b y 5
- Paciente del hospital infantil de México Federico Gómez
- Peso menor de 2000g
- Edad gestacional menor de 37 SDG

➤ CRITERIOS DE EXCLUSION

- Paciente con retinopatía del prematuro estadio 1-2-3 y 4a
- Paciente con peso mayor a 2000g
- Pacientes con edad gestacional mayor a 37 SDG



8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo transversal de recién nacidos prematuros que presenten retinopatía del prematuro en estadio 4b y 5, con un peso al nacer menor de 2000g y con una edad gestacional menor de 37 semanas. Pacientes vienen remitidos de diferentes centros de salud y hospitales de todo el país. Fueron atendidos en el servicio de oftalmología pediátrica del hospital infantil de México Federico Gómez entre el 1 de mayo del 2011 y el 31 de mayo del 2017. El examen de la retina se realizara en la consulta externa de oftalmología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con oftalmoscopia binocular indirecto previa dilatación pupilar 30 minutos antes de la exploración de la retina.

Las características de las lesiones se describirán siguiendo los lineamientos dictados por el comité internacional para la clasificación de la retinopatía del prematuro.(25)

En los pacientes que desarrollaron retinopatía del prematuro, se valoró la edad de gestación y el estadio en el que se encuentra el paciente. A su vez se analizó la importancia de las siguientes variables sobre el desarrollo de la retinopatía del prematuro: edad gestacional al nacimiento , sexo, peso al nacimiento, uso de oxígeno, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, bronco displasia pulmonar, hemotransfusiones, persistencia del conducto arterioso, VIH y el lugar de nacimiento.

Se recogió la siguiente información adicional por entrevista telefónica con las madres de los lactantes atendidos el hospital infantil de México Federico Gómez y revisando los registros médicos del hospital: materna edad, estado civil, nivel de educación.

Todos los datos se registraron en un formulario estándar y se ingresaron en una base de datos creada en Microsoft Office Excel 2010.



9. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

9.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

<u>Variables independientes</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Medición</u>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales(28)	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable Cuantitativa continua	años
Edad Materna	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales(28)	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable Cuantitativa continua	años
Edad de Gestacion	Semanas de amenorrea a partir del 1 día del último ciclo menstrual en el embarazo(29)	Se obtendrá de acuerdo a la historia clínica realizada por el ginecólogo	Cuantitativa continua	semanas
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas(28)	Se obtendrá por interrogatorio directo	Cualitativa Nominal	Femenino masculino

9.2. VARIABLES DEPENDIENTES

<u>Variables Dependientes</u>	<u>Definición Conceptual</u>	<u>Definición Operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Medición</u>
Peso nacer	Peso que tuvo el paciente al momento del nacimiento	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable cuantitativa	gramos



Síndrome de dificultad respiratoria	Patología caracterizada por inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido prematuro, cuyo principal componente es la deficiencia cuantitativa y cualitativa de surfactante(30)	1: si 0: no	Variable binomial	conteo
Bronco displasia pulmonar	si precisan oxígeno suplementario > 21% durante 28 días o más (31)	1: si 0: no	Variable binomial	Conteo
Sepsis	Disfunción orgánica causada por las desregulación en la respuesta del huésped a una infección(32)	1: si 0: no	Variable binomial	Conteo
VIH	Hemorragia interventricular la presencia de sangre a nivel de los ventrículos cerebrales	1: si 0: no	Variable binomial	Conteo
Hemotransfusiones	Consiste en la administración de sangre por vía intravenosa	1: si 0: no	Variable binomial	Conteo



Persistencia del conducto arterioso	Estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda(33)	1: si 0: no	Variable binomial	Conteo
Estatificación ROP	Clasificación dada por oftalmólogo según el comité para la clasificación de la retinopatía del prematuro(25)	Se obtendrá mediante la valoración de oftalmólogo pediatra	Variable continua	Estadio 1-2-3-4a-4b-5
Lugar de nacimiento	Definido como el lugar donde fue concebido el paciente	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable cualitativa	Nombre del estado donde nació



10.RESULTADOS

Un total de 32 pacientes con retinopatía del prematuro en estadio 4b y 5, fueron identificados.

Tabla 1 distribución geográfica de retinopatía de prematuro

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
ESTADO DE MÉXICO	4	12.5%	3	9.4%	7	21.9%
OAXACA	2	6.3%	3	9.4%	5	15.6%
PUEBLA	4	12.5%	0	0.0%	4	12.5%
VERACRUZ	1	3.1%	3	9.4%	4	12.5%
GUERRERO	3	9.4%	0	0.0%	3	9.4%
CIUDAD DE MÉXICO	1	3.1%	1	3.1%	2	6.3%
TLAXCALA	1	3.1%	1	3.1%	2	6.3%
BAJA CALIFORNIA SUR	0	0.0%	1	3.1%	1	3.1%
MICHOACAN	1	3.1%	0	0.0%	1	3.1%
QUERETARO	1	3.1%	0	0.0%	1	3.1%
QUINTANA ROO	1	3.1%	0	0.0%	1	3.1%
TAMAULIPAS	1	3.1%	0	0.0%	1	3.1%

Los pacientes provenían de 12 de los 32 estados de México con la siguiente distribución: Estado de México (21.9%), 4 fueron hombres y 3 fueron mujeres para un total de 7 pacientes, seguido por el estado de Oaxaca (15.6%) 2 hombres y 3 mujeres para un total de 5 pacientes, Puebla (12.5%) 4 fueron mujeres y 0 hombres, mientras en Veracruz (12.5%) 3 fueron mujeres y 1 fue hombre , Guerrero (9.4%) fueron 3 hombres y 0 mujeres , Ciudad de México y Tlaxcala (6.3%) 1 fue mujer y otro fue hombre, Baja california (3.1%) 1 fue mujer, y en el resto de los estados de Michoacán, Querétaro, Quintana Roo y Tamaulipas (3.1%) fue 1 hombre.(Tabla 1)

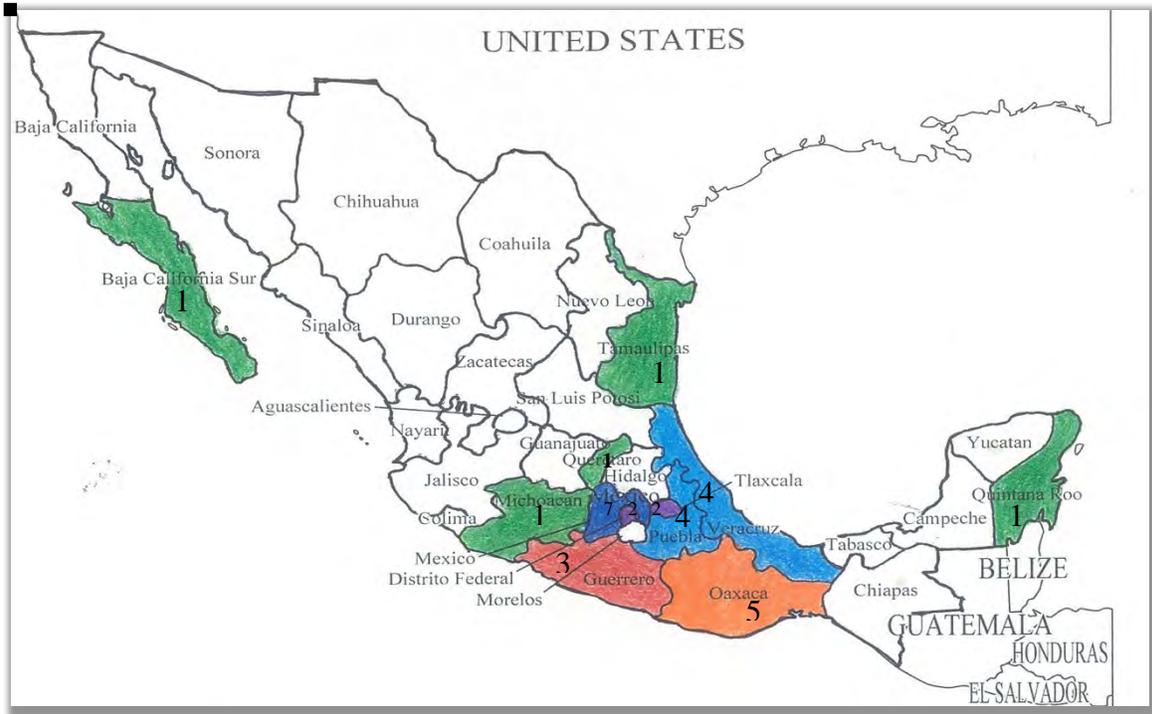


Tabla 2 distribución por genero de retinopatía del prematuro

GENERO	N	%
FEMENINO	12	37.5
MASCULINO	20	62.5

Hubo más pacientes masculinos que femeninos representado en 62.5% para los hombre y 37.5% para las mujeres (*Tabla 2*).



Tabla 3 Características Sociodemográficas de los pacientes con retinopatía del prematuro en estadio 4b y 5

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
PESO NACIMIENTO, GRAMOS						
Mediana +-SD	1387.5 +- 529		1100 +-240		1255 +-478	
Rango	700 - 2000		790 - 1500		700 – 2000	
EDAD GESTACIONAL, SEMANAS						
Mediana SD	30 +- 2.3		28.5 +-2.65		29 +-2.44	
Rango	27 - 35		27 - 36		27 – 36	
SDR	19	95%	11	92%	30	94%
BDP	10	50%	7	58%	17	53%
VIH	3	15%	2	17%	5	16%
SEPSIS	16	80%	9	75%	25	78%
TRANSFUSIONES	15	75%	11	92%	26	81%

La mediana del peso corporal al nacimiento de los 32 pacientes fue de 1255 +- 478 gr, para las mujeres la mediana fue de 1100+-240 gr y para los hombres 1387.5 +- 529 gr, el rango total estuvo desde 700gr hasta 2000gr. (*Tabla 3*).

La mediana de la edad gestacional de los 32 pacientes fue de 29 +- 2.4 semanas de gestación, para los hombres la mediana 30+-2.3 semanas de gestación, para las mujeres fue de 28.5+-2.65 semanas de gestación, el rango total de edad gestacional estuvo desde 27 semanas hasta las 36 semanas de gestación (*Tabla 3*).

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) fue la patología que más se asoció con el desarrollo de retinopatía del prematuro presentándose en un total de 30 pacientes (94%), otros factores que se asociaron con el desarrollo de retinopatía del prematuro fue el haber recibido hemoderivados (81%), seguido de sepsis(78%), el desarrollo de bronco displasia pulmonar (53%). La hemorragia intraventricular (HIV) se presentó en 5 pacientes (16%).

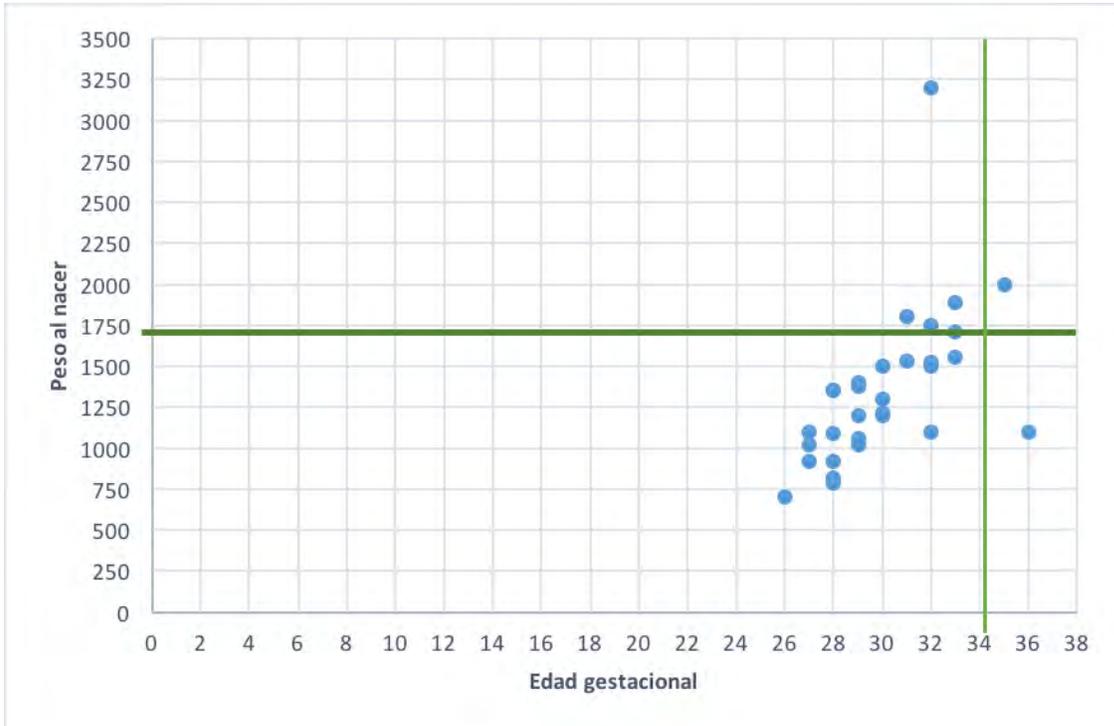


Figura 1 Distribución por PN y EG de los pacientes prematuros que presentaron retinopatía prematura estadio 4b y 5

La mayoría de los recién nacido tenían un peso menor a 1750g (87.5%) y menor a 34 semanas de gestación (93.8%) que son criterios recomendados para la selección de paciente para la realización del tamizaje neonatal para retinopatía del prematuro. A su vez 4 pacientes (12.5%) tenían un peso mayor a 1750g y 2 pacientes (6.25%) tenían una edad gestacional mayor a 34 semanas de gestación, los cuales se excluían del criterio de selección para la realización de tamizaje para retinopatía del prematuro. (Figura1).



Tabla 4 Características de madres de pacientes con retinopatía del prematuro en estadio 4b y 5

CARACTERISTICAS

Edad Materna (años)		
Mediana +-SD	28.5 +- 5,4	
Rangos	19-38	
Escolaridad	N	%
Primaria incompleta	1	3.1%
Primaria completa	4	12.5%
Secundaria completa	16	50.0%
Preparatoria completa	6	18.8%
Licenciatura	5	15.6%

La información adicional sobre las madres, la mediana de la edad de las madres es de 28.5+-5.4 años con rangos que van desde 19 años hasta 38 años. Todas fueron mayores de edad. En su mayoría contaban con educación secundaria completa (50%), seguido por preparatoria completa (18.8%). (Tabla 4).

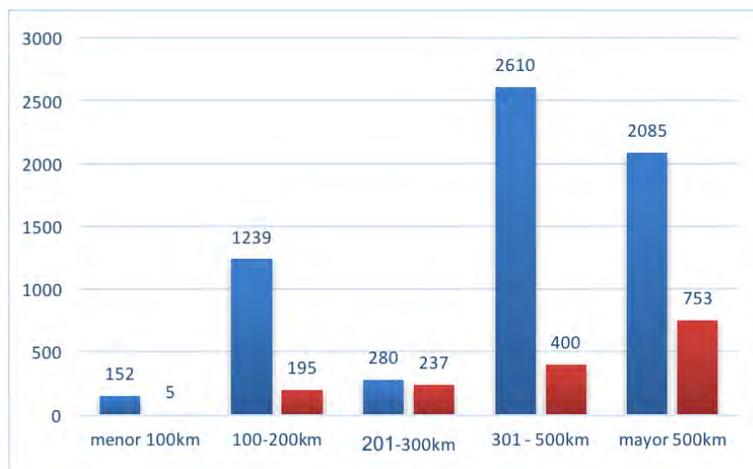


Figura 2 Costos de viaje desde ciudad de origen hasta el CDMX

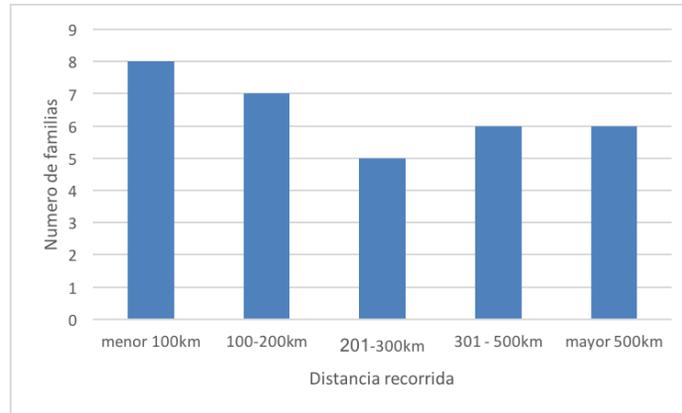


Figura 3 Numero de familias Vs distancia recorridas para acudir a valoración CDMX

Otro punto que valoramos fueron las distancias recorridas y el promedio de costo del viaje desde su destino de origen hasta la Ciudad de México, se encontró que de los 32 pacientes, 8 familias (25%) recorrían una distancia menor a 100Km y el costo del viaje oscilaba \$5 pesos para los que viven en Ciudad de México Hasta \$152 pesos. 7 familias (21.9%) recorrían una distancia entre 100-200Km, el costo del viaje oscila entre \$150 hasta \$1250 pesos. 5 familias (15.6%) recorrieron una distancia entre 200-300km, el costo del viaje esa entre \$486 hasta \$1110 pesos. 6 familias (18.8%) recorrieron una distancia entre 300 – 500km, el costo del viaje \$400 hasta \$2610 pesos. 6 familias (18.8%) recorrieron una distancia mayor a 500Km, el costo del viaje oscila entre \$753 hasta \$2085 pesos. En promedio se calculo que las familias recorren una distancia de 414km por viaje con un costo promedio de \$698 pesos de un solo trayecto.



11. DISCUSIÓN

En este estudio, se analizaron 32 pacientes con retinopatía del prematuro en estadio 4b y 5, que se presentaron al Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de mayo del 2011 hasta mayo del 2017. La mayoría de estos pacientes nacieron y fueron valorados inicialmente en otros estados de México, donde el 93.8% habían nacido fuera de la Ciudad de México. El bajo número de paciente que se presentan en la Ciudad de México a pesar de contar un gran número de unidades neonatales de alta complejidad es un claro reflejo de que el programa de tamizaje para la detección de retinopatía del prematuro se encuentra bien establecido y con una adecuada implementación del protocolo por parte de los servicios de neonatología y pediatría. Lo cual no se puede decir de otros estados como lo son el Estado de México, Oaxaca, Puebla, Veracruz donde proviene la gran mayoría de los casos de retinopatía del prematuro en estadio avanzado representa el 71.9% de la población estudiada; estos altos índices pueden ser a consecuencia de: primero una mejora en la atención de los recién nacido prematuros que les permite tener una mayor posibilidad de sobrevivir pero al ser estados donde los recursos económicos y la infraestructura para un adecuada monitorización y manejo del paciente no son los adecuados, no permite un adecuado seguimiento del paciente pre término. Segundo demuestra la falta de adherencia y conocimiento del protocolo para la realización de tamizaje para retinopatía del prematuro. Tercero escasos programas para la detección de esta entidad en estos estados, ya sea por falta de personal capacitado ya que la mayoría de los oftalmólogos se encuentra concentrados en grandes ciudades, otro factor que influye en esto es la dificultad para tener acceso al equipo o instrumental necesario para que el oftalmólogo pueda hacer una adecuada valoración, eso sin hablar del costo de estos equipos que en su mayoría son elevados. En consecuencia muchos de estos programas para



detección de retinopatía del prematuro se ejecutan de forma voluntaria, como consiguiente una falta de seguimiento adecuado para estos pacientes.

Otro punto importante a tratar es como en este estudio se observa que 6 paciente tenían una edad gestacional mayor a 34 semanas de gestación y peso mayor a 1750g, lo que hizo que no estuvieran dentro de los criterios de inclusión para la realización de tamizaje aunque cabe recordar que estos pacientes cursaron con broncodisplasia pulmonar lo cual conlleva a un uso prolongado de oxígeno que es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, esto deja entre ver como no se encuentran claros los criterios de tamizaje. Para reducir este riesgo, se requieren de protocolos claros para el personal médico encargado de la identificación de los pacientes que requieren una valoración, responsabilizar a las personas sobre documentación de los casos y comunicar los casos al oftalmólogo y a sus familiares.

En el estudio todas las madres fueron mayores de edad, pero llama la atención como la mayoría de las madres de estos paciente cuentan con un nivel de educación bajo que no supera la secundaria (66%).

Muchos de las familias tuvieron que desplazarse por varios kilometro para llegar al hospital en la Ciudad de México, esto es un reflejo de la falta de personal y de infraestructura especializada en las distintas regiones del país para realizar una adecuada valoración oftalmológica, además del costo que tiene que acarrea, el cual en ocasiones no es posible realizar ya que son poblaciones con índices de pobreza altos, lo cual es un factor que hace que las familias no puedan acudir con sus hijos a una valoración oftalmológica de manera oportuna.

Una de las principales limitantes de este estudio es la posibilidad de sesgo de recuerdo por parte de las madres a las que se les realizo la entrevista, también es posible que estos pacientes reciben atención en hospitales con programas de retinopatía del prematuro y hayan sido examinados, pero no se comentó a la madre o no entendió lo que se le comunico.



12. CONCLUSIONES

Se concluye que importante el desarrollo de programas de tamizaje en los diferentes estados en el que se incluyan estos hospitales donde el personal medico no esta debidamente capacitado para realización del tamiz. De igual manera en necesaria unas instalaciones médicas adecuadas y el equipo adecuado para llevar a cabo sus análisis, ya que poblaciones lejanas a las grandes ciudades donde se cuentan con unidades de cuidado intensivo neonatal son los que se ven más afectadas.

Con la ayuda de estas acciones podrá disminuir el número de pacientes ciegos o con algún grado de discapacidad visual que cada año ocurre en México.



13. BIBLIOGRAFIA

1. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens. *American Journal of Ophthalmology*. 1942;25:203-4.
2. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2:48-50.
3. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115:e518-25.
4. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116:15-23.
5. Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics*. 2010;126:e410-7.
6. Samilson RL. Retrolental fibroplasia. *Arch Pediatr*. 1951;68:79-84.
7. Kinsey VE, Zacharias L. Retrolental fibroplasia; incidence in different localities in recent years and a correlation of the incidence with treatment given the infants. *J Am Med Assoc*. 1949;139:572-8.
8. Smith LE, Hard AL, Hellstrom A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol*. 2013;40:201-14.
9. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:200-10.
10. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10:133-40.
11. Sapienza P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J Clin Invest*. 2010;120:3022-32.
12. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2013;368:1162-3.
13. Villegas-Becerril E, Gonzalez-Fernandez R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. [IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP)]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:641-6.
14. Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges MD, Moretones-Sunol G. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:327-33.
15. King MJ. Retrolental fibroplasia; a clinical study of 238 cases. *Arch Ophthalmol*. 1950;43:694-711.
16. 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.



- 17.** Kothadia JM, O'Shea TM, Weaver RG, Dillard RG. Retinopathy of prematurity in very preterm infants treated with dexamethasone or placebo in a randomized controlled trial. [bull] 1190. *Pediatr Res.* 1997;41:201-.
- 18.** Cuculich PS, DeLozier KA, Mellen BG, Shenai JP. Postnatal dexamethasone treatment and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight neonates. *Biol Neonate.* 2001;79:9-14.
- 19.** Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010;125:e736-40.
- 20.** Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2003;23:186-94.
- 21.** Lee JH, Hornik CP, Testoni D, Laughon MM, Cotten CM, Maldonado RS, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2016;33:393-400.
- 22.** Au SC, Tang SM, Rong SS, Chen LJ, Yam JC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:9091.
- 23.** Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;214:131-5.
- 24.** An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-4.
- 25.** International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
- 26.** Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1953;37:513-20.
- 27.** Patz A. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. IV. Clinical and experimental observations. *Am J Ophthalmol.* 1954;38:291-308.
- 28.** Diccionario de la Real Academia Española.
- 29.** Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics.* 2004;114:1362-4.
- 30.** Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido. Secretaria de salud. 2009.
- 31.** Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:164-70.
- 32.** Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock . *JAMA.* 2016;315:801-10.
- 33.** Ductus arterioso persistente. Asociación española de pediatría. 2008.