



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Dr. Isidro Espinosa de los Reyes”  
Subdirección de Neonatología**

**“FRECUENCIA DE RETINOPATIA DEL PREMATURO Y  
SEGUIMIENTO OFTALMOLÓGICO EN NIÑOS CON PESO  
EXTREMADAMENTE BAJO AL NACER”**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de:**

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

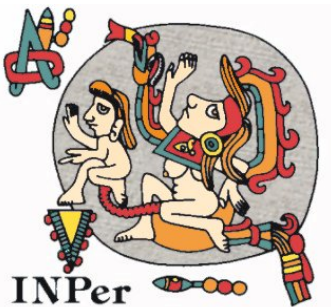
**PRESENTA**

**DRA. MARIA DEL CARMEN TRINIDAD PEREZ**

**DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

**DR. CARLOS FABIÁN MARTÍNEZ CRUZ**

TUTOR DE TESIS



**MÉXICO, D. F. 2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## DEDICATORIAS

A **Dios** por lo que soy, por la vida, por mi familia, por las pruebas que llegan a mí y me hacen mas fuerte, y por este triunfo mas en mi vida, gracias por darme paz y porque siempre estas conmigo.

A **mis hermanos (Narcy, Gaby y Migue)** por que me brindan su amor y apoyo incondicional siempre, aun tu que ya no estas aquí físicamente, y simplemente porque estamos juntos y lo estaremos siempre.

A **mi familia:**

Por su amor y apoyo en todo momento

A ti **Luís** porque llegaste a mi vida, por tu apoyo, porque existes, y simplemente porque estas aquí, por compartir conmigo los momentos más difíciles a pesar de la distancia.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A los Recién nacidos:**

Que me dan la oportunidad de aprender y por ser la fuente principal del conocimiento siempre.

### **A mis maestros**

Por sus enseñanzas, su dedicación y su tiempo.

### **Al Dr. Carlos Fabián Martínez Cruz.**

Por su apoyo y paciencia al realizar este trabajo

### **A mis compañeros y amigos:**

Por todo lo que pasamos, lo que convivimos juntos, por su apoyo en las dificultades de nuestra carrera.

## INDICE

Resumen.....	1
Planteamiento del Problema.....	3
Antecedentes (marco teórico).....	4
Objetivos.....	15
Justificación.....	15
Material y métodos.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Anexos.....	23
Bibliografía.....	32

## INTRODUCCIÓN RESUMEN

**Introducción:** Se denomina recién nacido pretérmino de peso extremadamente bajo al nacer al menor o igual de 1000g, la supervivencia de prematuros extremos ha mejorado en la década pasada por la mejoría en la tecnología en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), por esta razón tanto la morbilidad como la prevalencia del daño neurológico y de secuelas oftalmológicas se han incrementado sobre todo la retinopatía del prematuro.

**Objetivo:** Describir la frecuencia de retinopatía del prematuro en RN con peso extremadamente bajo al nacer de los niños ingresados a UCIN del Instituto Nacional de Perinatología, así como identificar los factores de riesgo asociados, y las secuelas oftalmológicas relacionadas.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, y analítico, con la revisión de expedientes de niños que cumplieron con criterios de inclusión, con peso menor o igual a 1000g ingresados a la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de enero del año 2000 a junio del año 2007. Se estudiaron variables maternas y neonatales. Se formaron 2 grupos el grupo 1, pacientes con diagnóstico de retinopatía del prematuro, y el grupo 2 formado por pacientes sin retinopatía. En el seguimiento se realizó exploración oftalmológica de fondo de ojo, agudeza visual y exploración para errores de refracción. Para el análisis de cada variable se empleó Chi cuadrada, t de student, OR y frecuencias. Se asignó una significancia <0.05, y un análisis con IC del 95%. Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 13.

**Resultados:** De Enero del año 2000 hasta junio del año 2007 hubo un total de 447 recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología de los cuales hubo 173 defunciones. Se revisaron 139 expedientes y se excluyeron 135. De los pacientes revisados, 34 (24.4%) presentaron ROP en algún grado. Se incluyeron dos grupos el grupo el grupo 1 constituido por 34 pacientes (24.4%) con Retinopatía y el grupo 2 por 105 pacientes (75.6%) sin retinopatía. De los 34 pacientes con retinopatía, 27 desarrollaron retinopatía grado I (79 %), 6 pacientes grado II, y un paciente grado III, ninguno de los pacientes presento grado IV y V. En cuanto a la zona de ROP la mayoría tenía afectada la zona 2 (70.5%). En el análisis de los antecedentes maternos se encontró significancia estadística para la presentación de ROP las siguientes variables: la eclampsia, síndrome de Hellp y diabetes materna. La edad gestacional, los días de estancia intrahospitalaria, días de estancia en UCIN, tuvieron significancia estadística para a presentación de ROP. En relación a los días ventilación mecánica, y de administración de oxígeno se encontró diferencia estadísticamente significativa p: 0.003 y de 0.000 respectivamente. La valoración mediana de Apgar al minuto y a los 5 minutos también mostró significancia estadística con una p: 0.001. El promedio de edad en días para la primera valoración oftalmológica fue de 54 y 44 días para ambos grupos respectivamente. En cuanto al análisis de los factores de riesgo para ROP utilizando  $\chi^2$  y OR mostraron diferencias significativamente mayores las siguientes variables: apneas con un OR de 9.2 (IC 95% 1.2-71.3; p: 0.01), acidosis con un OR de 4.1 (IC 95% 1.7-10; p:0.001), hipercarbica con un OR de 4.01 (IC 95% 1.6-9.6; p: 0.001), exanguinotransfusión con un OR de 4.2 (IC

95% 3.1-5.7; p: 0.01), PCA con OR de 2.6 (IC 95% 1.2-5.8; p: 0.01), uso de dopamina con OR de 5.4 (IC 95% 1.4-20.5;p: 0.007), hipoxia con OR de 3.0 (IC 95% 1.2-7.5; p: 0.01), Enterocolitis necrozante con un OR de 2.2, (IC 95% 1.01-5; p:0.01), y en Persistencia del Conducto arterioso, con OR de 2.6 (IC 95% 1.2-5.8; p:0.01), en el resto de las variables no se encontró diferencia significativa. En cuanto a otras secuelas asociadas en los pacientes del grupo 1 hubo mayores secuelas que en el grupo 2 con diferencia significativa p: 0.03, de las cuales la Parálisis cerebral Infantil fue la que mayor diferencia significativa tuvo con un OR de 13.8 (IC 95% 1.4-128; p: 0.003). Se realizaron potenciales visuales en los cuales no hubo diferencia estadísticamente significativa en relación al resultado normal o anormal en ambos grupos. En la primera evaluación extrahospitalaria se observó que la ROP se auto limitó en el 62% de los pacientes y solo el 18% persistían con algún grado de Retinopatía. En relación a otros diagnósticos oftalmológicos (miopía, astigmatismo hipermetrópico o miópico), no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, así como en el uso de lentes correctoras así como tampoco se observó diferencia significativa para la presentación de estrabismo entre ambos grupos.

**Conclusiones:** La frecuencia de retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso extremadamente bajo al nacer documentada fue menor que lo referido en la literatura.

Se justifica en esta población la evaluación oftalmológica a partir de las 4 semanas de nacimiento, así como también el seguimiento oftalmológico y pediátrico en estos pacientes, se considera una patología Multifactorial.

**Palabras clave:** Peso extremadamente bajo al nacer, retinopatía del prematuro, errores de refracción, estrabismo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cual es la frecuencia de la Retinopatía del prematuro en los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología y cuales son las secuelas oftalmológicas asociadas en estos pacientes?



## **ANTECEDENTES**

### **INTRODUCCIÓN:**

#### **RECIEN NACIDO CON PESO EXTREMADAMENTE BAJO AL NACER (RNPEBN)**

En la literatura se define al recién nacido pretérmino (RNPT) de peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) como al menor de 1000 gramos <sup>(1, 2,3)</sup>. La contribución de este hecho a la morbilidad y mortalidad es alta, debido a las características fisiológicas y anatómicas de estos, entre ellas, la deficiente termorregulación, la dificultad en su nutrición, las necesidades especiales de líquidos y electrolitos, el deficiente control metabólico, la falta de madurez orgánica y la mayor susceptibilidad a las infecciones. Sin embargo, las alternativas actuales de tratamiento, como el uso prenatal de corticoides o el uso de surfactante pulmonar exógeno, contribuyen a mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos y a reducir la edad mínima de viabilidad a 23 semanas de gestación <sup>(2,3)</sup>

#### **FACTORES QUE AFECTAN EL DESARROLLO VISUAL DE RNPT**

Para que el desarrollo visual sea normal son necesarias condiciones anatómicas y fisiológicas adecuadas <sup>(3,4)</sup>

Es bien conocido que los nacimientos prematuros pueden tener una variedad de efectos sobre el sistema visual, ya sea de las complicaciones relacionadas con ROP o secuelas atribuidas a complicaciones corticales de RNPT <sup>(3)</sup>.

Las estructuras en el sistema visual maduran de acuerdo a programación genética justo al inicio de la concepción. Los nacimientos pretérmino presentan un desarrollo del sistema visual incompleto con una variedad de situaciones no encontradas en el desarrollo visual de término. Los RNPT son sometidos a dos alteraciones básicas que pueden afectar el proceso del desarrollo visual normal. Primero, el sistema visual es exteriorizado prematuramente, y segundo, este es sometido a enfermedades y complicaciones que lo afectan <sup>(2,3)</sup>.

Previo al nacimiento, el feto recibe todos los nutrientes de la madre a través de la placenta. El sistema visual tiene estrictos requerimientos nutricionales especialmente los relacionados al desarrollo de fotorreceptores segmentos externos y membranas celulares en la corteza visual. En estos tejidos, el 60% del material de su estructura son lípidos que tienen una alta concentración de ácido docosahexaenoico <sup>(5,6)</sup>. Una vez separado de la madre que lo provee, el RNPT está en un alto riesgo de deficiencia de este, y dado a la limitada capacidad para sintetizar ácidos grasos precursores, esto puede afectar el proceso normal del desarrollo visual en RNPT así como también las enfermedades, complicaciones y efectos adversos relacionados a nacimiento prematuro <sup>(5,6)</sup>.

#### **DESARROLLO NORMAL DE LA VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA**

El desarrollo vascular de la retina se produce a partir de las 16 semanas de gestación, desde un tallo mesenquimático en el nervio óptico hacia la periferia. Como el nervio óptico no está ubicado al centro del ojo, sino hacia la zona nasal, de ese lado se completa la vascularización aproximadamente a las 36 semanas de gestación, y el lado temporal se completa entre las 40 a 42 semanas de gestación. Por lo tanto cuanto más prematuros son los bebés, su desarrollo vascular es más incipiente, y mayor superficie de retina va a quedar por vascularizar <sup>(8)</sup>

## **RETINOPATIA DEL PREMATURO: (ROP)**

Es un trastorno vasoproliferativo de la retina que afecta sobre todo a RN prematuros o de muy bajo peso. De etiología multifactorial, es una de las principales causas de ceguera prevenible en el niño. Técnicas han sido introducidos al tratamiento de estos RN, permitiendo la reducción de la mortalidad, la supervivencia de nacimientos muy prematuros, y un incremento proporcional en la prevalencia de la severidad de la retinopatía <sup>(9, 10, 11,12)</sup>.

### **HISTORIA:**

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1942 por Theodore Lasater Terry como Fibroplasia Retrolental.

La primera gran epidemia de niños ciegos fue entre el año 1948 y 1952. En la década de los 50 se relacionó por primera vez con el oxígeno, lo que llevó a un control estricto del mismo, restringiendo su uso en las unidades de cuidado neonatal de Estados Unidos. Esto provocó una disminución brusca de la incidencia de ROP en prematuros, pero aumentó drásticamente el daño cerebral severo y las muertes en bebés prematuros. Se estimó que, en esa época, por cada caso que se previno de ROP al disminuir el uso de oxígeno, murieron 16 niños prematuros <sup>(8, 9, 10)</sup>. La Segunda Gran Epidemia se produce en los años 70 a 80, porque los avances técnicos y científicos aumentaron la sobrevida de prematuros más pequeños <sup>(8)</sup>.

En 1980 se decide dejar definitivamente el nombre "Retinopatía del Prematuro", y dejar el nombre de Fibroplasia Retrolental para los estadios cicatrizales <sup>(8,13)</sup>.

### **INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA:**

Hay 50 millones de ciegos en el mundo, 1.6 millones de niños con compromiso visual severo secundario y actualmente ocurren 500,000 casos nuevos por año. En EEUU se reportaron 7000 niños prematuros ciegos por ROP entre 1943 y 1951. En 1979 hubo 546 niños prematuros ciegos, y actualmente hay unos 500 nuevos niños ciegos por año <sup>(9,10)</sup>.

En América Latina se encuentran 150mil ciegos por año, de los cuales 25mil son secundarios a ROP, siendo la principal causa de ceguera infantil, y se refiere que solo en un 5% de los prematuros menores de 1500g llegan a requerir tratamiento, siendo un alto porcentaje el que presenta regresión espontánea <sup>(9-10)</sup>.

En países desarrollados la sobrevida de un prematuro de 1000g aumentó considerablemente con los adelantos técnicos y médicos, siendo en 1950 del 8%, en 1980 del 35%, y a partir de 1999 sobrevida hasta del 90%

Hoy en día un bebé de 25-26 semanas de gestación y de 750 g. tiene una probabilidad de sobrevida del 50% <sup>(10)</sup>.

Se estima que la prevalencia de ROP en una población de menores de 1500 g. y/o menor a 30 semanas de gestación va ser entre el 16 al 56 % dependiendo de la terapia neonatal. La frecuencia de ROP en países en desarrollo se reporta de 21.7% hasta 71.2%. Pocos estudios han evaluado la frecuencia de ROP en mayores de 1500g, ésta se ha reportado de 1.3 a 19% <sup>(9, 10,11)</sup>.

La incidencia real en México es desconocida, se obtuvieron datos del censo general de población donde se observó que hay 2.3 millones de nacimientos al año de los cuales menores de 32 semanas corresponde al 2%, los cuales se reportan con una sobrevida del 60 al 70%, de estos se reporta un 5% con ROP

grado III, de los cuales presentaron desprendimiento de retina en el 50% con un total de 690 a 805 ciegos registrados al año <sup>(59)</sup>

En lo que respecta a hospitales de segundo nivel, se revisó la frecuencia de Retinopatía del Prematuro en el Hospital de Gineco-Pediatría No. 48 I.M.S.S. de León Guanajuato en el año 2006. Se encontró una prevalencia del 47.3% en el grupo estudiado, siendo del 66.6% en pacientes de 500 a 750g, y del 78.8% en pacientes de 750 a 1000gr de. En el Hospital General Regional No.1, IMSS. Morelia, Michoacán, se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico durante dos años 2005 y 2006 en la UCIN de dicho hospital se incluyeron pacientes menores o igual a 34 SDG y peso  $\leq$  1500 g La prevalencia para ROP fue de 33.5% en dicho grupo de edad <sup>(11)</sup>.

### **FACTORES DE RIESGO:**

Los principales factores de riesgo para la ROP son la prematuréz y el bajo peso al nacimiento, sin embargo se asocian muchos otros factores<sup>(8, 9, 12)</sup>.

**Peso:** Cuanto más bajo peso, mayores posibilidades de presentar algún grado de ROP. La frecuencia es inversamente proporcional al peso y esta como sigue: 500-750 g en un 80%, 751-1000g 67%, 1001-1250 g 20% y 1251-1500 g 8% <sup>(8)</sup>.

La frecuencia de la ROP en Estados Unidos se reporta en el cuadro siguiente. <sup>(9,13)</sup>

Peso de nacimiento	ROP II	ROP IV	Ceguera
Menos de 1000 g	38 - 54%	22-44%	5-11%
1000 a 1500 g	5-15%	0.7-7%	0.3-1.1%
Más de 1500 g	0.6-3%	0.2%	0%

**Edad Gestacional:** También su relación es inversamente proporcional, dado a que la vascularización de la retina se completa hasta la semana 40 a 42 de gestación como se mencionó.

### **Oxígeno:**

El oxígeno cumple un rol importante en la génesis de la retinopatía pero no es el único responsable. El oxígeno en exceso frena el desarrollo vascular. Lo claro, es que las fluctuaciones del oxígeno (hipoxia e hiperoxia) producen 2 fases bien definidas:

#### **• Fase Obliterativa:**

El estímulo normal más importante para el crecimiento vascular de la retina es la Hipoxia fisiológica de la retina periférica. Al recibir suplemento de oxígeno se frena el desarrollo normal de la vasculogénesis retiniana al suspenderse la liberación de factores de crecimiento endotelial (VEGF), deteniendo así la formación de nuevos vasos <sup>(10)</sup>.

**• Fase vasoproliferativa** Cuando se deja de recibir aporte extra de oxígeno, se encuentra con una zona de retina periférica sin vasos donde no alcanza la oxigenación, es decir con gran cantidad de retina hipóxica. Esta hipoxia retiniana produce la fase vasoproliferativa, regida en su mayor parte por el Factor de crecimiento endotelial o VEGF <sup>(10)</sup>.

### **OTROS FACTORES:**

Aunque la hiperoxia y la formación de especies de radicales de oxígeno son sin duda una parte importante de la patogenia, se han implicado otros factores: citoquinas proinflamatorias, ciclooxigenasa-2 (COX-2), neuropéptido Y, óxido nítrico (ON) y déficit de factores tróficos y antioxidantes. La COX-2 tiene

efectos proangiogénicos mediados por las prostaglandinas ( $PGE_2$ ) y por la activación de receptores específicos (EP3). Ello induce la expresión de eONs, la forma endotelial de la Oxidonitrico sintetasa, lo cual incrementa la presencia de ON. Por este motivo, algunos investigadores están explorando la inhibición de COX-2 para atenuar la neovascularización intravítrea. El neuropéptido Y posee 36 aminoácidos y aumenta su expresión durante la exposición hiperóxica. Según el tiempo y la duración de la hiperoxia e hipoxia retinianas y la expresión del receptor específico Y2, puede producirse una neovascularización significativa <sup>(14, 15,16)</sup>. Como hecho de interés, en un modelo genético de receptores Y2, después de los 7 días de vida disminuyen significativamente la retinopatía, la formación de ovillos vasculares, las hemorragias retinianas y la tortuosidad de los vasos sanguíneos, a pesar de respirar en una  $FiO_2$  de 0,75 durante 5 días <sup>(16)</sup>.

El papel del receptor soluble de necrosis tumoral (sRFNT) se ha valorado recientemente en 14 niños de MBPN en un estudio piloto. Se observó que los niños que posteriormente desarrollaban retinopatía del prematuro grave presentaban concentraciones séricas más elevadas de sTNFR entre los 3 y los 5 días de vida<sup>17</sup>. Estos hallazgos están induciendo a los investigadores a estudiar diferentes formas de inhibición, para tratar de atenuar la revascularización anormal.

Con respecto a la hipercapnia, Holmes ha informado sobre la retinopatía inducida por el dióxido de carbono en la rata recién nacida <sup>(18)</sup>. Además, recientes trabajos en modelos animales y en cultivos tisulares muestran que la hipercapnia, aun sin ningún efecto hemodinámico, incrementa las isoformas de NO sintasa (ONs) en los vasos retinianos, con acción tóxica sobre éstos <sup>(19-20)</sup>. Además, se ha demostrado claramente que la hipercapnia induce el desarrollo de los vasos y prolonga la activación de la ONs endotelial <sup>(19,20)</sup>. Finalmente, en fecha reciente se ha descrito la función del VEGF y el IGF-1 en un modelo hipercárbico de retinopatía del prematuro inducida por el oxígeno <sup>(21)</sup>.

La administración posnatal de dexametasona puede asociarse a retinopatía grave del prematuro <sup>(22-25)</sup>. En un ensayo de distribución aleatoria realizado en niños con PEBN (750 g) que se mantenían dependientes del respirador a los 15-25 días de edad, la dexametasona se asoció a una mayor proporción de retinopatía del prematuro grave (56 % frente al 45 %) y de necesidad de ablación (35 % frente al 20 %) <sup>(24)</sup>. La reducción de la luz no se asoció a la prevención de la retinopatía del prematuro <sup>(26)</sup>. Diversos informes clínicos asocian la sepsis a *Candida* con una proporción significativamente mayor de retinopatía grave del prematuro y tratamiento quirúrgico <sup>(25, 27-29)</sup>. El efecto de las transfusiones sanguíneas sobre la retinopatía del prematuro se discute todavía <sup>(30-32)</sup>. Aunque se menciona que la hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina de adulto, por lo que las transfusiones con concentrado eritrocitario de donantes adultos aumentan el oxígeno libre circulante en sangre y así contribuye a la ROP. En un estudio prospectivo aleatorio, no se observó asociación entre las cifras de hemoglobina y hematocrito o el protocolo de transfusiones y la incidencia o la gravedad de la retinopatía del prematuro <sup>(30)</sup>. En informes preliminares presentados en reuniones de investigación, se ha sugerido que el uso de eritropoyetina para la anemia de la prematuridad puede asociarse a una mayor incidencia de retinopatía del prematuro <sup>(33,34)</sup>.

Existen otros factores implicados en la génesis de la retinopatía. Se sugiere que la hipoxia severa o paro respiratorio, tiene mayores posibilidades de ROP. La persistencia del conducto arterioso (PCA) y los problemas cardiacos empeoran el cuadro. La indometacina usada para la prevención de la hemorragia intraventricular o tratamiento de la PCA, provoca vasoconstricción pero su relación con la ROP no esta clara aun, sin embargo se ha asociado. En relación a la vitamina E, en algunos años se utilizó para prevenir la ROP por su acción antioxidante, sin embargo las dosis útiles provocaron aumento en la incidencia de enterocolitis, además parece que disminuye la severidad pero no su incidencia, por lo que en la actualidad no se utiliza.

Otros muchos factores se han postulado como factores asociados, pero no se han confirmado ni demostrado claramente en estudios bien realizados a gran escala. Dichos factores investigados relacionados con la retinopatía del prematuro son: déficit de vitaminas A, inositol, falta de alimentación al seno materno, administración precoz de hierro, hipoperfusión, apneas maniobras de reanimación, acidosis, sepsis entre otros. Uno de los factores comprobado para la prevención de la ROP es el uso de surfactante <sup>(9, 10, 11)</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA:**

Para el desarrollo vascular hay 2 teorías:

**Teoría Vasculogenica:** A partir de células fusiformes se desarrollan células endoteliales que forman cordones sólidos que luego se ahuecan formando los nuevos vasos.

**Teoría Angiogenica:** A partir de vasos ya existentes se desarrollan brotes que formarían nuevos vasos.

Las 2 teorías se complementan en el desarrollo normal de la retina, lo más importante es que la onda de crecimiento vascular sea en forma conjunta con la onda de crecimiento celular de las capas de la retina.

En estas condiciones de normalidad, el límite entre retina vascular y avascular es difuso. Ante un agente tóxico determinado, se interrumpe la vasculogénesis, pudiendo permanecer así días o semanas sin cambios.

Con el tiempo las demandas metabólicas del crecimiento ocular incrementan y el área periférica no profundida de la retina llega a ser hipóxica permitiendo la sobreproducción del Factor de crecimiento endotelial vascular, y la neovascularización de la retina. El factor de crecimiento similar a la insulina es necesario para el desarrollo normal de la retina. Valores séricos bajos de IGF-1 están relacionados con el desarrollo tardío de ROP. La duración del periodo durante el cual los niveles de IGF-1 son bajos esta fuertemente correlacionado con la severidad de la ROP <sup>(4, 8,10, 13)</sup>.

En el momento en que se reinicia la vasculogénesis, pueden suceder dos cosas: que las células del shunt arteriovenoso se diferencien en células endoteliales capilares normales y los capilares avancen sobre la retina avascular, y regresan las anomalías (sucede en más del 90% de los casos), o bien que las células del shunt empiecen a multiplicarse de forma indiferenciada, formando un tejido fibrovascular con gran capacidad de formación de colágeno: se forman membranas fibrosas vitreoretinianas que traccionan sobre la retina formando pliegues, desprendimiento de retina y en última instancia, fibroplasia retrolental.

Se sabe que cuanto más posterior sea la detención de los vasos y mayor extensión de retina sin vasos, peor será el pronóstico. La mayoría de los

casos sufren involución espontánea pero casos severos de retinopatía puede progresar a desprendimiento de la retina <sup>(8,9)</sup>.

### **CLASIFICACIÓN:**

La clasificación internacional de la Retinopatía del prematuro (IC-ROP), fue publicada en dos partes, la primera en 1984 donde se reunieron 23 oftalmólogos de 11 diferentes países y la segunda en 1987. Se realizó una revisión de la clasificación en el año 2005, en esta se introducen otros conceptos mencionados adelante sin modificar la clasificación inicial <sup>(35, 36,37)</sup>.

Esta clasificación toma en cuenta 3 aspectos:

#### **A. Localización:**

Se dividió el fondo de ojo en 3 zonas circulares, concéntricas y centradas alrededor del nervio óptico.

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

#### **B. Extensión:**

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

#### **C. Severidad:**

Según estadio evolutivo (severidad) en “**Grados**”, que son:

##### **0- Vascularización incompleta pero sin ROP**

- 1- **Línea de demarcación:** Línea en donde los vasos normales y anormales se encuentran.
- 2- **Loma o Cordón:** Pliegue interretinal (elevación sobre la retina resultado del crecimiento anormal de los vasos).
- 3- **Proliferación fibrovascular extrarretinal:** Pliegue con proliferación extrarretinal fibrovascular (elevación que se extiende hacia el vítreo)
- 4- **Desprendimiento de retina subtotal traccional periférico (parcial).**
  - o 4a - Sin llegar a mácula
  - o 4b - Involucra mácula
- 5 - **Desprendimiento de retina total.**

**Enfermedad Plus:** Incompetencia vascular progresiva. Agrava los grados II y III al agregarse la alteración de los vasos de la zona I y puede ser clasificado en 4 grados:

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

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

1. FASE DE ACTIVIDAD: ROP AGUDO: Grados 1,2 y 3, enfermedad plus.

**“Umbral de tratamiento”:** Grado 3 con 5 horas de reloj continuo o 8 horas discontinuas, más enfermedad plus. Aquí el estudio colaborativo Cryo-Rop demostró que el **50%**, de los niños librados a su evolución desarrollaban desprendimiento de retina y ceguera. Es el momento en que aplicando el tratamiento adecuado se disminuyen enormemente estas malas evoluciones.

1. FASE DE INACTIVIDAD: ROP CICATRIZAL: Grados 4 a, 4b y 5 con secuelas de regresión.

Hasta la actualidad continua en vigencia esta clasificación, sin embargo en el año 2005 se publica una revisión de esta clasificación, en la cual se hacen pocas modificaciones dentro de las cuales incluyen:

- El concepto de una retinopatía más dañina usualmente observada en niños de muy bajo peso al nacer: Retinopatía posterior agresiva.
- La descripción de un nivel intermedio de dilatación vascular (enfermedad Pre-plus), que se marca como dilatación y tortuosidad del polo posterior de los vasos <sup>(37)</sup>.

ENFERMEDAD PRE-PLUS: Es un espectro de ROP activa indicada por la dilatación anormal y tortuosidad del polo posterior de los vasos. La enfermedad plus es la forma más severa de esa anomalía vascular. Este reporte define la enfermedad pre-plus como una anomalía vascular en el polo posterior que es insuficiente para diagnosticar enfermedad plus, pero que demuestra más tortuosidades arteriales y mayor dilatación venosa de lo normal <sup>(37)</sup>.

ROP AGRESIVA POSTERIOR: Es poco común, rápidamente progresiva, severa y se designa como AP-ROP. Si no se trata usualmente progresa a estadio 5. La característica de este tipo de retinopatía es la localización posterior. Había sido referida previamente como ROP tipo II, o "Enfermedad Rush". Es observada comúnmente en la zona I pero puede ocurrir en la zona II posterior. Otra característica es que no progresa a los clásicos estadios <sup>(37)</sup>.

### **COMPLICACIONES**

Los RN prematuros pueden sufrir, secundariamente: miopía, astigmatismo, estrabismo, visión subnormal, pliegues retinianos, tracción macular, papila inclinada, microftalmos, y glaucomas incontrolables.

### **EXAMEN DEL RECIEN NACIDO PREMATURO**

Se debe realizar examen oftalmológico a todo niño prematuro, en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal a las 4 a 6 semanas de vida.

Se deben utilizar los mismos criterios en todas las Unidades de Cuidados Intensivos y se recomienda:

Estudiar a todos los prematuros nacidos con:

- Menos de 33 semanas y/o 1500 g
- Menos de 35 semanas y/o 2000 g que hubieran recibido oxígeno
- Todos aquellos con hipoxia grave (Apgar 0 a 3 en el primer minuto y/o hasta 5 a los 5 minutos) y aquellos con curso clínico inestable

El seguimiento será: en grado 0 a 1: cada 2 semanas; en grado 2: cada semana; en grado 3: cada 72 horas. Al alta los controles continuarán por externo. Este incluirá examen hasta al año de vida para descartar secuelas, incluyendo errores de refracción, estrabismo, entre otros <sup>(8,38)</sup>.

### **TRATAMIENTO**

Requiere tratamiento urgente, dentro de las primeras 72 horas: Zona 1 cualquier estadio, Zona 2 estadio 2 + plus, Zona 2 estadio 3.

El método de tratamiento actualmente recomendado es ablación periférica de 360 grados en la retina avascular usando un láser indirecto y/o crioterapia.

El tratamiento de la ROP es de acuerdo al nivel en que se encuentre. En los grados I y II no requieren más que observación. En estadios III plus el tratamiento más comúnmente utilizado es la fotocoagulación con láser, ésta consiste en eliminar los vasos anormales de la retina antes de que causen hemorragia vítrea y/o desprendimiento de la retina. En este mismo estadio III existe otra alternativa de tratamiento para la ROP y es la llamada crioterapia. (39, 40,41). El tratamiento con láser o crioterapia se debe realizar en las primeras 72 h de su detección en la zona avascular sin tocar la línea de demarcación engrosada (39).

El resultado del tratamiento puede evaluarse desde el 5° al 7° día, y los signos de una respuesta favorable son: la disminución del plus, y más tarde, el cruce de los vasos sobre el borde de separación entre la retina isquémica y no isquémica. Si no se observan estos signos positivos en su evolución, se debe repetir el tratamiento (39,40).

De los ojos tratados solo el 17% a un 20% evolucionan a desprendimiento de retina (40,41).

Cuando se observa desprendimiento de retina y una actividad vasoproliferativa se efectúa la colocación de una banda escleral y la aplicación de láser o crioterapia.

El éxito de reaplicar la retina con este método va de un 70 a 80%, además este elemento identador reduce la tracción vitreoretiniana y facilita el funcionamiento de la bomba coroideo-epitelial para reabsorber el líquido subretiniano. Se utiliza también la vitrectomía, en algunos estadios 4b, estadio 5, en afección macular, si ya existen membranas en donde la colocación de bandas no es suficiente para quitar la tracción vitreoretiniana, o en situaciones en donde existan membranas epirretinianas en área macular. Consiste en sustituir el vítreo con solución salina con el fin de mantener la presión del ojo, esto permite retirar el tejido cicatrizal de la retina y evitar su tracción y desprendimiento (41).

Control y revisión oftalmológica post cirugía:

- Realizar un primer control a los 2 días post operación.
- Citar a un segundo control a los 14 días.

Controles posteriores de seguimiento post quirúrgico:

- 3 meses post cirugía.
- 9 meses post cirugía.
- Control anual hasta los 7 años.

Aproximadamente un 10% de los niños se deberán implementar con lentes y necesitarán cambiarlos, en promedio, anualmente, hasta los 7 años. Hasta los 7 años, estos niños deben ser vistos por oftalmólogo de acuerdo a protocolos de seguimiento y se les deberá realizar estudios de campo visual, presión ocular si es posible, evaluaciones de motilidad extrínseca del ojo, además de evaluar periódicamente agudeza visual, y evaluar la necesidad de lentes (41).

### **Seguimiento de pacientes no quirúrgicos**

El control hasta los 7 años, lo hará el oftalmólogo de acuerdo a protocolos de seguimiento y se les deberá realizar estudios de campo visual, evaluaciones de motilidad extrínseca del ojo, además de evaluar periódicamente las necesidades de lentes y agudeza visual.

**Consulta con oftalmólogo:** 12 meses EGC, 24 meses EGC, 4 años, 7 años



## ESTUDIOS REALIZADOS.

El ensayo a mayor escala publicado hasta hoy sobre la historia natural de una cohorte para investigar la incidencia de la retinopatía del prematuro es el estudio **CRYO-ROP**<sup>39</sup>. Los niños del estudio CRYO-ROP nacieron en Estados Unidos entre enero de 1986 y noviembre de 1987, y la incidencia descrita en niños de menos de 1.251 g de peso fue del 66 %. Los resultados mostraron que la crioterapia era beneficiosa, pero a pesar de ello muchos niños quedaron con una pérdida visual significativa.

En el estudio **ETROP**<sup>(41)</sup> se investigó a 6.998 niños de menos de 1.251 g en 26 centros de Estados Unidos. Los niños con alto riesgo de retinopatía del prematuro preumbral se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento precoz o convencional. Los resultados muestran que el tratamiento más precoz con láser se asocia a una disminución de los resultados visuales desfavorables a los 9 meses de edad posconcepcional: 14,5 % frente a 19,5 %. Sin embargo, no hubo diferencia estadística con respecto a la ceguera. Y hubo más "complicaciones" durante el procedimiento precoz. El 37 % de los casos con retinopatía del prematuro tipo I en la cohorte, no llegó nunca a alcanzar el estadio umbral. Ello significa que si se trata a todos los niños con retinopatía del prematuro tipo I, de cada tres tratados con láser hay uno que no hubiera requerido el procedimiento.

En dos recientes ensayos controlados, de carácter ciego y distribución aleatoria, se ha valorado en lactantes de más de un mes si una estrategia de "oxígeno adicional" reduce la progresión del daño retiniano, una vez que el proceso patológico está ya muy avanzado. En el ensayo "Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold ROP" (**STOP-ROP**)<sup>(40)</sup> se incluyeron recién nacidos de 26 semanas al nacimiento que desarrollaron retinopatía del prematuro preumbral en, al menos, un ojo y que no podían mantener SpO<sub>2</sub> del 94 % en aire ambiente. Una vez realizado el diagnóstico de retinopatía del prematuro umbral, hacia las 6 semanas de vida, los niños se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: a) con oxígeno suplementario para mantener niveles más elevados de SpO<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>, 96-99 %), y b) SpO<sub>2</sub> convencional (SpO<sub>2</sub>, 89-94 %). En el estudio no se observaron beneficios significativos con el oxígeno suplementario. La progresión de la retinopatía del prematuro preumbral a retinopatía del prematuro umbral se redujo en el 28 %, pero la diferencia no alcanzó significado estadístico (OR, 0,72; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 0,58-1,01). Un análisis posterior de un subgrupo de retinopatía del prematuro preumbral *sin* enfermedad plus, reveló un menor riesgo de progresión al umbral en los niños de menos peso del grupo con suplemento de oxígeno (46 % a 32 %; p:0,004)<sup>(40)</sup>. Sin embargo, los efectos secundarios observados fueron mucho peores en el grupo con SaO<sub>2</sub> más elevada, a saber: neumonía, exacerbación de la displasia broncopulmonar, fenómenos pulmonares adversos hasta los 3 meses de edad corregida, necesidad prolongada de oxígeno suplementario a las 50 semanas de edad posmenstrual (EPM) y empleo significativamente mayor de furosemide. En el ensayo australiano Benefits of Oxygen Saturation Targeting (BOOST)<sup>(42)</sup> se distribuyeron aleatoriamente a 358 lactantes con edades gestacionales de menos de 30 semanas que se hallaban en situación de dependencia del oxígeno a las 32 semanas de EPM. El objetivo de SaO<sub>2</sub> fue de 91-94 % en el grupo "estándar", y de 95-98 % en el grupo de alta saturación. Se observó una tendencia uniforme, aunque sin significación estadística, hacia una menor

necesidad de ablación retiniana en el grupo de SpO<sub>2</sub> más elevada, en comparación con el grupo de SpO<sub>2</sub> más baja (OR, 0,5; IC 95 %, 0,3-1,1; p: 0,09). En los niños nacidos con 28 semanas de gestación (n: 256), la ablación se redujo un 48 % en el grupo con SpO<sub>2</sub> más alta (OR, 0,52; IC 95 %, 0,26-1,03). No hubo ninguna evidencia de cambio en varias evoluciones (estancia hospitalaria, crecimiento, anomalías importantes del desarrollo, neurodesarrollo a los 12 meses de edad corregida, estrés parental y temperamento de los niños). La duración de la oxigenoterapia y de la ventilación mandatoria intermitente no mejoró tampoco. En realidad, la displasia broncopulmonar fue más frecuente en el grupo de alta saturación (64 % frente a 46 %), y una mayor proporción requirió oxígeno domiciliario (30 % frente a 17 %). Hubo también más muertes de causa respiratoria en el grupo con SpO<sub>2</sub> más elevada <sup>(42)</sup>. En estos dos estudios no se hallaron diferencias en el crecimiento, la mortalidad o los principales parámetros de la evolución del desarrollo.

Por lo tanto, en el estudio STOP-ROP <sup>(40)</sup> no se hallaron pruebas convincentes de que, al administrar oxígeno adicional, se redujera significativamente la progresión de las lesiones retinianas, una vez que éstas se hallaban muy avanzadas; y el ensayo BOOST <sup>(42)</sup> sugiere que intentar mantener cifras más elevadas de SpO<sub>2</sub> tardíamente en el curso neonatal puede tener un cierto papel para reducir la progresión de la retinopatía del prematuro *existente* en algunos niños prematuros. Como hecho de mayor importancia, ambos ensayos ilustran sobre las potenciales complicaciones en seguridad y eficacia de determinadas gamas de SpO<sub>2</sub> para diferentes evoluciones (es decir, respiratoria frente a visual). Con pequeños incrementos de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), hubo evidencia de un aumento de secuelas pulmonares, sin beneficio detectable en el crecimiento y el neurodesarrollo

**ESTUDIOS ACTUALES Y FUTUROS.** El estudio AVIOX (Actual Versus Intended Oxygen saturation) se presentó en forma preliminar en una reunión de investigación <sup>(43)</sup> en mayo de 2004. El estudio muestra que la proporción de valores de SpO<sub>2</sub> *dentro* del rango pretendido, variaba entre 16 y 71 % en los diferentes centros del estudio. La mayor parte de la falta de cumplimiento se situaba por encima del valor extremo superior del rango deseado, lo cual habla a favor del hecho de que la asistencia habitual de los niños prematuros de muy bajo peso que reciben oxígeno suplementario varía sustancialmente entre los diferentes centros. La Dra. Cole y un gran grupo de investigadores están planificando extensamente el estudio POST-ROP, en el que se incluirá a niños prematuros de muy bajo peso. Para este ensayo propuesto de distribución aleatoria, controlado y de carácter ciego, el rango deseado de saturación desde el nacimiento oscila entre el 85 y el 89 % en un grupo, y entre el 91 y el 95 % en el otro. Es de esperar que los resultados ayuden al clínico a determinar más adecuadamente el nivel de saturación eficaz que debe perseguirse. Además, se están iniciando otros ensayos a menor escala y estudios básicos con el fin de investigar nuevos fármacos potencialmente útiles para disminuir la angiogénesis retiniana anormal <sup>(44-47)</sup>. Entre ellos cabe citar los siguientes: exploración en un modelo murino con expresión del neuropéptido Y, análogos de la somatostatina, ibuprofeno y escualamina, entre otros, para inhibir la neovascularización retiniana neonatal y estimular la regresión de la retinopatía inducida por el oxígeno <sup>(44-47)</sup>.

**ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.**

Tres estudios epidemiológicos de los resultados a largo plazo en RNPEBN han sido reportados <sup>(48,49)</sup>. Los tres estudios incluyeron solo un número muy pequeño de niños menores de 1001 g y en sus cohortes fueron tendientes hacia RN mayores de peso bajo con ROP leve. Sin embargo estos estudios reportaron pobres resultados visuales en acerca de 3% de la población pretérmino y daño visual severo en acerca del 1%. Además estos estudios encontraron alta incidencia de errores de refracción, estrabismo y daño visual cortical en niños con una historia de nacimiento pretérmino al compararse con quienes nacieron de término.

Hay una alta prevalencia de miopía entre RN pretérmino que entre RN de término <sup>(50,51)</sup>. Dentro de la población de pretérmino la miopía esta asociada con pobre estado general de salud también con ROP severa y tratamiento con crioterapia. Otros errores de refracción incluyen astigmatismo y anisometropía, son también más prevalentes entre los niños con una historia de nacimiento pretérmino que entre los nacidos a término <sup>(52,53)</sup>. Errores de refracción incorregibles pueden llevar a visión borrosa crónica, que pueden afectar el desarrollo de la agudeza visual a largo plazo. Miopía del prematuro es un caso especial en el cual la miopía puede progresar rápidamente que esta puede causar ambliopía. Errores de refracción como anisometropía. Tienen lugar en niños con riesgo para desordenes visuales secundarios incluyendo ambliopía y estrabismo.

La prevalencia de estrabismo entre RNPT y niños es aproximadamente de un 3% a los 6 meses de edad sin ROP y 57% a los 5 años de edad en quienes nacieron antes de las 28 semanas de edad gestacional <sup>(54,55)</sup>. La alta prevalencia de estrabismo parece estar relacionado a errores de refracción, ROP severa y estado general de salud. No solamente el estrabismo es mas prevalente entre pretérminos que de término pero los tipos de estrabismo son diferentes, exotropía es mas común entre los niños de peso bajo al nacer. El estrabismo presenta un riesgo de ambliopia y visión binocular anormal incluyendo reducción de la agudeza. El daño cortical visual en niños pretérmino es frecuentemente asociada con infecciones congénitas o malformaciones, asfixia perinatal, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, y otros desordenes neurológicos. La hemorragia ventricular severa esta fuertemente asociada con resultados en pobre agudeza visual, estrabismo, y nistagmus <sup>(56,57)</sup>.

Graziano y colaboradores siguieron a largo plazo a RNPT y encontraron que la prevalencia de estrabismo es alta en niños prematuros, <sup>(58)</sup> no hubo diferencias significativas entre un subgrupo que no desarrollo ROP (13.63%) y otro que desarrollo ROP pero presentaron involución espontánea (14%) El subgrupo de niños que requirieron cirugía, sin embargo presentaron 30% estrabismo lo cual es extremadamente elevado si nosotros consideramos que los niños que nacieron a término presentaron estrabismo en un 2% de los casos <sup>(58)</sup>. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudiado y los niños de término con respecto a los errores de refracción, sin embargo los valores de refracción extrema fueron observados en el subgrupo de niños con ROP que requirieron cirugía <sup>(58)</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir la frecuencia de retinopatía del prematuro en RN con peso extremadamente bajo al nacer en el Instituto Nacional de Perinatología.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

Identificar los factores de riesgo asociados en los RN de peso extremadamente bajo al nacer para la presentación de secuelas oftalmológicas.

Identificar las secuelas oftalmológicas asociadas y no asociadas a retinopatía del prematuro.

## **HIPOTESIS**

La incidencia de Retinopatía del Prematuro y secuelas oftalmológicas en recién nacidos pretérmino con peso extremadamente bajo al nacer es del 52%.

## **JUSTIFICACIÓN**

Como vía sensitiva, la vista contribuye significativamente al éxito económico y social de un individuo. Con el incremento en la supervivencia de Recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer secundario al avance en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales hay un incremento en paralelo de la morbilidad y mortalidad de dichos pacientes, así pues incrementa también la incidencia de ROP, así como sus secuelas. Entendiendo que es especialmente crítico para las familias de los RN el riesgo de ceguera o daño visual significativo para su desarrollo y adaptación social la vida, consideramos importante conocer la incidencia de esta patología, y las secuelas asociadas mas frecuentes en nuestro medio y así tomar medidas que contribuyan a un mejor pronóstico de estos pacientes.

Varios estudios se han dirigido a evaluar el pronóstico y los resultados a largo plazo que por lo general efectuados en los RN con peso bajo al nacer o menores de 32 semanas de gestación, pero ninguno de estos estudios o muy pocos se han enfocado a RN con peso extremadamente bajo al nacer (menor de 1000gr). En nuestro medio en particular contamos con una población de riesgo para ROP, y los estudios en dichos pacientes son limitados por tal motivo se propone este proyecto para evaluar a los recién nacidos pretérmino de peso extremadamente bajo al nacer, con ROP y morbilidad oftalmológica asociada, así como la detección de variables que tienen mayor asociación con dicha patología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, y analítico, con la revisión de expedientes de niños ingresados en la UCIN en un periodo de Enero del año 2000 a Junio del 2007, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: RN con peso extremadamente bajo al nacer igual o menor a 1000g independientemente de la morbilidad durante su estancia hospitalaria, incluidos en el programa de seguimiento pediátrico longitudinal. Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas (oftalmológicas), sin evaluación oftalmológica, antecedentes familiares de patología oftalmológica familiar, infecciones materno-fetales del primer trimestre del embarazo (TORCH).

Se evaluaron las siguientes variables neonatales, Retinopatía del Prematuro la cual se definió como un trastorno vasoproliferativo de la retina que afecta sobre todo a RN prematuros o de muy bajo peso y se clasificó en 5 grados. Otras variables analizadas fueron: sexo, peso, edad gestacional al nacimiento, edad actual, días estancia en UCIN, días estancia intrahospitalaria. días de Ventilación mecánica, días de exposición al oxígeno, apgar al minuto y a los 5 minutos, corticoides prenatales, apneas, acidosis, hipocarbica, hipercarbica, transfusión sanguínea, exanguinotransfusión, enterocolitis Necrozante, Persistencia del Conducto Arterioso, sepsis, sepsis por cándida, hemorragia intracraneal, aplicación de surfactante, administración de Dopamina, dexametasona e indometacina postnatal, hiperglicemia, hiperoxia (PO<sub>2</sub> en gasometría arterial mayor de 65, o en gasometría capilar mayor de 50), hipoxia (PO<sub>2</sub> en gasometría arterial menor de 50, o en gasometría capilar menor de 35), secuelas neurológicas asociadas, valoraciones intra y extrahospitalarias, otros diagnósticos oftalmológicos, astigmatismo, miopía, hipermetropía, estrabismo. Se evaluaron variables maternas: numero de gestación, embarazo único o múltiple, edad materna, antecedentes maternos (Preeclampsia, eclampsia, síndrome de Hellp, corioamnioitis), y diabetes.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una primera valoración oftalmológica en la UCIN, previa dilatación pupilar (con proparacaína 0.5%, Tropicamida 1%, fenilefrina al 2.5%), y con un oftalmoscopio binocular directo, y una lupa esférica 25 a 28 dioptrías, con posterior aplicación de antibiótico profiláctico. En las valoraciones oftalmológicas subsecuentes se exploró Agudeza visual (con cartilla de Snellen o E, reflejo luminoso, optotipos de formas y objetos pequeños según la edad) reflejos pupilares, paralelismo ocular y motilidad extrínseca, y para errores de refracción con la caja de pruebas.

Para el análisis estadístico de los datos se definieron dos grupos: el grupo 1 constituido por niños con diagnóstico de Retinopatía del prematuro en algun 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 chi<sup>2</sup>. 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 13.

De un total de 447 recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer ingresados en la UCIN en el INPer, hubo 173 defunciones (38.4%), de los 274 pacientes restantes se revisaron 139 expedientes y se excluyeron 135.

## RESULTADOS

Se revisó información estadística de Enero del año 2000 hasta junio del año 2007 obteniendo los siguientes datos:

En dicho periodo hubo un total de 447 recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología de los cuales hubo 173 defunciones (38.4%).

De los 274 pacientes restantes se revisaron 139 expedientes y se excluyeron 135.

Los pacientes que se excluyeron fueron debido a expedientes incompletos, no se encontró el expediente, o pacientes sin seguimiento oftalmológico y/o pediátrico.

De los 139 pacientes incluidos en la muestra, 34 pacientes (24.4%) presentaron ROP en algún grado, y 50 pacientes (36%) presentaron zonas avasculares de la retina al momento de la evaluación oftalmológica inicial.

Se incluyeron dos grupos el grupo 1 constituido por 34 pacientes (24.4%) con Retinopatía y el grupo 2 por 105 pacientes (75.6%) sin retinopatía.

De los 34 pacientes con retinopatía, 27 desarrollaron retinopatía grado I (79 %), 6 pacientes grado II, y un paciente grado III, ninguno de los pacientes presento grado IV y V. (Tabla 1).

En cuanto a la zona afectada la mayoría tenía la zona 2 (70.5%), la zona 1 estuvo afectada por el 20.5 % y una mínima parte (9%) la zona 3 (Tabla 2).

En el análisis de los antecedentes maternos se encontró significancia estadística para la presentación de ROP las siguientes variables: la eclampsia con un OR de 4.6 (IC 95% 3.3 a 6.3) con una p: 0.000, síndrome de Hellp con un OR de 1.3 (IC 95% 1.2-1.4), y diabetes materna con un OR de 1.3 (IC 95% 1.2-1.47) en el resto de los antecedentes maternos no hubo diferencia significativa en relación a la presentación o no de ROP (Tabla 3).

En relación al sexo (masculino o femenino) así como el tipo de gestación (único o múltiple) no produjeron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La edad gestacional promedio fue de  $28.1 \pm 1.1$  semana para el grupo 1 y de  $29 \pm 1.9$  semanas para el grupo 2 con una p de 0.007. En relación al peso no hubo diferencia significativa entre ambos grupos siendo de  $744 \pm 165$  para el grupo 1 (p: 0.4) y de  $803 \pm 137$  para el grupo 2.

El promedio de días de estancia en UCIN fue de  $53.2 \pm 16.5$  días para el grupo 1 y de  $35.4 \pm 18.7$  días para el grupo 2 con diferencia estadísticamente significativa (p: 0.000). Los días de estancia intrahospitalaria fueron en promedio de  $85.1 \pm 16.3$  para el grupo 1 y de  $68.3 \pm 28$  para el grupo 2, con diferencia significativa (p: 0.002).

Ciento veinticuatro pacientes (89%) ameritaron ventilación mecánica. El promedio de días de ventilación mecánica para los pacientes del grupo 1 fue de  $15.8 \pm 14$  y de  $8.1 \pm 12.3$  para el grupo 2 con diferencia estadísticamente significativa ( $p: 0.003$ ). Y el promedio de días de administración de oxígeno en alguna de sus fases fue de  $80.5 \pm 19.1$  para el grupo 1 y de  $55.7 \pm 33$  para el grupo 2 ( $p: 0.000$ ).

La valoración mediana de Apgar al minuto y a los 5 minutos en el grupo 1 fue de  $4 \pm 2$  y de  $7 \pm 1$  y de  $6 \pm 2$  y  $8 \pm 1$  para el grupo 2, con diferencia estadísticamente significativa ( $p: 0.001$ ).

El promedio de edad en días para la primera valoración oftalmológica fue de  $54 \pm 18.6$  días para el grupo 1 y de  $44.9 \pm 19.8$  días en el grupo 2. Las características generales de ambos grupos se presentan en la tabla 4.

En cuanto al análisis de los factores de riesgo para ROP utilizando  $\chi^2$  y OR mostraron diferencias significativamente mayores las siguientes variables: apneas con un OR de 9.2 (IC 95% 1.2-71.3;  $p: 0.01$ ), acidosis con un OR de 4.1 (IC 95% 1.7-10;  $p: 0.001$ ), hipercarbia con un OR de 4.01 (IC 95% 1.6-9.6;  $p: 0.001$ ), exanguinotransfusión con un OR de 4.2 (IC 95% 3.1-5.7;  $p: 0.01$ ), PCA con OR de 2.6 (IC 95% 1.2-5.8;  $p: 0.01$ ), uso de dopamina con OR de 5.4 (IC 95% 1.4-20.5;  $p: 0.007$ ), hipoxia con OR de 3.0 (IC 95% 1.2-7.5;  $p: 0.01$ ), Enterocolitis necrozante con un OR de 2.2, (IC 95% 1.01-5;  $p: 0.01$ ), y en Persistencia del Conducto arterioso, con OR de 2.6 (IC 95% 1.2-5.8;  $p: 0.01$ ), en el resto de las variables no se encontró diferencia significativa (tabla 5).

En cuanto a otras secuelas asociadas a los pacientes del grupo 1, el 20.5% no presentaron secuelas, 55.9% se asoció a retraso psicomotor en algún grado, 11.8% presentaron crisis convulsivas y 11.8% con Parálisis Cerebral Infantil. Al analizar los datos mediante  $\chi^2$  Presentaron mas secuelas los pacientes del grupo 1 con un OR 3.7 (IC 95% 1.5-9.4;  $p: 0.03$ ), y en relación a la asociación con Parálisis cerebral Infantil se encontró diferencia significativa con un OR de 13.8 (IC 95% 1.4-128;  $p: 0.003$ ), en las otras secuelas asociadas no hubo diferencia significativa. (tabla 6 y 6a).

Se realizaron potenciales visuales en 63 de los pacientes revisados, de los cuales 13 fueron en pacientes del grupo 1, y 40 en pacientes del grupo 2, resultando normales en el 61.5% de los pacientes del grupo 1 y en 55% de los pacientes del grupo 2, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p: 0.12$ ). (Tabla 7 y 8)

En relación a la primera evaluación extrahospitalaria se observo que la ROP se auto limitó en el 62% de los pacientes y solo el 18% persistían con algún grado de Retinopatía. (Tabla 9)

En relación a otros diagnósticos oftalmológicos (miopía, astigmatismo hipermetrópico o miópico), no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, así como en el uso de lentes correctoras (tablas 10-14). Tampoco se observo diferencia significativa para la presentación de estrabismo entre ambos grupos ( $p: 0.6$ , OR: 1.5).

## DISCUSIÓN:

La vista es uno de los sentidos más importantes en el desarrollo físico y cognitivo de los individuos. Los niños con antecedentes de prematuréz tienen mayor riesgo de presentar secuelas tales como daño a nivel motor, visual, y en las funciones cognitivas cuando se comparan con recién nacidos de término y de bajo riesgo. El mayor daño ocurre en los Recién nacidos (RN) menores de 28 semanas de gestación o con peso menor a 1000g (Peso extremadamente bajo al nacer (PEBN)).<sup>(1,2)</sup>

La supervivencia de prematuros extremos ha mejorado en la década pasada por la mejoría en la tecnología en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), por esta razón tanto la morbilidad como la prevalencia del daño neurológico y de secuelas oftalmológicas se han incrementado.<sup>(1)</sup> En países desarrollados la sobrevida de un prematuro menor de 1000g aumentó considerablemente refiriéndose hasta en un 90%, sin embargo en nuestro país se reporta una sobrevida del 60% al 70%<sup>(10, 59)</sup>. En nuestro estudio se observó una sobrevida del 61.6% coincidiendo con estadísticas nacionales comentadas previamente.

La frecuencia de la Retinopatía del prematuro documentada en esta cohorte de RN PEBN fue de 24.4% la cual fue menor que lo reportado en la literatura<sup>(8, 9,11,59)</sup>. Lo anterior debido probablemente a que en nuestro centro de estudio se llevan a cabo decisiones en base a normas de procedimientos y manejo de los pacientes además de menos días de ventilación mecánica por el uso de surfactante profiláctico y a una vigilancia y monitorización estrecha de estos pacientes lo cual posiblemente traduce los resultados encontrados.

En relación al grado de retinopatía se encontró que el grado I es el más frecuente con un 79%, seguido del grado II con un 18%, sin encontrar estadios graves de esta patología en nuestra cohorte.

De acuerdo con los resultados del presente estudio los antecedentes como menor edad gestacional, mayor tiempo de estancia en UCIN, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, más días de ventilación mecánica así como más días de exposición al oxígeno, calificación de apgar menor al minuto y a los 5 minutos, son sugestivos de mayor tendencia a presentar retinopatía al señalar en forma indirecta a un grupo más vulnerable<sup>(8, 9,12)</sup>.

En relación a otros factores de riesgo asociados a ROP en este estudio se encontró que la acidosis, la hipercarbia, apneas, exanguinotransfusión, uso de dopamina, hipoxia, Persistencia del Conducto Arterioso (PCA), Y Enterocolitis (ECN) mostraron tener más riesgo para ROP, considerando estas variables como factores de riesgo indirecto constituyendo estas variables de riesgo relativo. Otros factores no mostraron ser concluyentes ni significativos en la asociación con ROP. Sin embargo merecen ser consideradas y no de menor importancia al resultar significativos en otras series publicadas.

Si bien la detección temprana de retinopatía del prematuro en niños es prioritaria y de relevante importancia también es necesaria la conexión o en



enlace con centros de manejo temprano lo cual será útil al pronóstico sobre todo en pacientes con grados graves de retinopatía. En la literatura revisada se menciona que el examen oftalmológico se debe realizar entre la semana 4 a 6 de vida y entre la semana 31 a 33 corregidas a los recién nacidos de riesgo y se deben utilizar los mismos criterios en todas las Unidades de Cuidados Intensivos <sup>(8, 38)</sup>. En nuestros resultados el promedio de edad para la primera evaluación oftalmológica fue de 6.5 a 8 semanas (45 a 54 días para grupo 1 y grupo 2 respectivamente). Esto debido a las necesidades de los servicios tanto de UCIREN como de UCIN y consulta externa.

El seguimiento médico de estas poblaciones de alto riesgo tanto neurológico como de vías sensitivas se plantea como una necesidad para los sistemas de salud en beneficio de dichos pacientes. Si bien este seguimiento médico amerita colaboración de un grupo multidisciplinario, es el pediatra neonatólogo el principal especialista que está implicado en este servicio de salud por su estrecha asociación con el manejo de estos pacientes en la UCIN.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes se recomienda como se mencionó que el primer examen se realizará a las cuatro semanas de nacido, y el Seguimiento será: en grado 0 a 1: cada 2 semanas; en grado 2: cada semana; en grado 3: cada 72 horas. Este incluirá examen hasta al año de vida para descartar secuelas, incluyendo errores de refracción, estrabismo, entre otros <sup>(8,38)</sup>. En nuestro estudio el número de valoraciones intrahospitalarias fueron en promedio de 1.1 a 1.8 para ambos grupos respectivamente. Durante el seguimiento de nuestros pacientes se observó que la ROP se auto-limitó en la mayoría de los pacientes, en la primera evaluación intrahospitalaria sin haber requerido de tratamiento especializado, y solo 18% de estos pacientes persistían con algún grado de ROP en esta primera evaluación. La edad promedio de la última valoración extrahospitalaria fue de 2.1 y 1.8 años para ambos grupos. Ningún paciente requirió tratamiento o envío a otro centro.

A pesar del tamizaje y tratamiento de estos pacientes se reporta que cerca del 2% de RN con peso extremadamente bajo al nacer son ciegos como resultado a retinopatía de la prematuréz <sup>(3,9,13,59)</sup> Sin embargo en nuestro estudio no se encontró ceguera en ninguno de los pacientes con ROP.

En relación a otros diagnósticos oftalmológicos en nuestra cohorte no hubo diferencia significativa en la asociación con errores de refracción y antecedente de ROP. En relación a este dato, lo encontrado en estudios realizados se menciona una alta incidencia de errores de refracción y daño visual cortical en niños nacidos de pretérmino al compararse con niños de término y una alta prevalencia de miopía en entre RNPT que RNT independientemente si está asociado o no a ROP <sup>(50,51)</sup>.

En nuestra cohorte se encontró estrabismo en mayor porcentaje en pacientes con antecedente de ROP, sin embargo esto no mostró diferencia significativa al análisis estadístico; en lo que respecta a este dato existen reportes de que la prevalencia de estrabismo es alta y parece estar relacionado a errores de refracción, ROP severa y a morbilidad asociada <sup>(54,55)</sup>. Sin embargo otras cohortes (Graziano y cols.) encontraron que la prevalencia de estrabismo es

alta en niños prematuros, <sup>(58)</sup> sin haber diferencias significativas entre grupos con ROP y sin ella.

Por último, pero no por ello de menor trascendencia y como nuestra población estudiada es de riesgo para otras secuelas asociadas sobre todo neurológicas reportamos una mayor asociación de secuelas en pacientes con Retinopatía dado a que es un grupo vulnerable y expuesto a mayor morbilidad. De las secuelas encontradas las mas frecuentes y con significancia estadística fue la parálisis cerebral infantil, dadas por la morbilidad asociada entre ellas la Hemorragia intraventricular a pesar de lo cual no se demostró que estas tuvieran mayor asociación en pacientes con ROP.

Cabe mencionar además que nuestro estudio no refleja la frecuencia a nivel nacional ya que es un centro de atención de tercer nivel, y se requieren de estudios multicéntricos para determinar la frecuencia de esta patología a este nivel.

## CONCLUSIONES

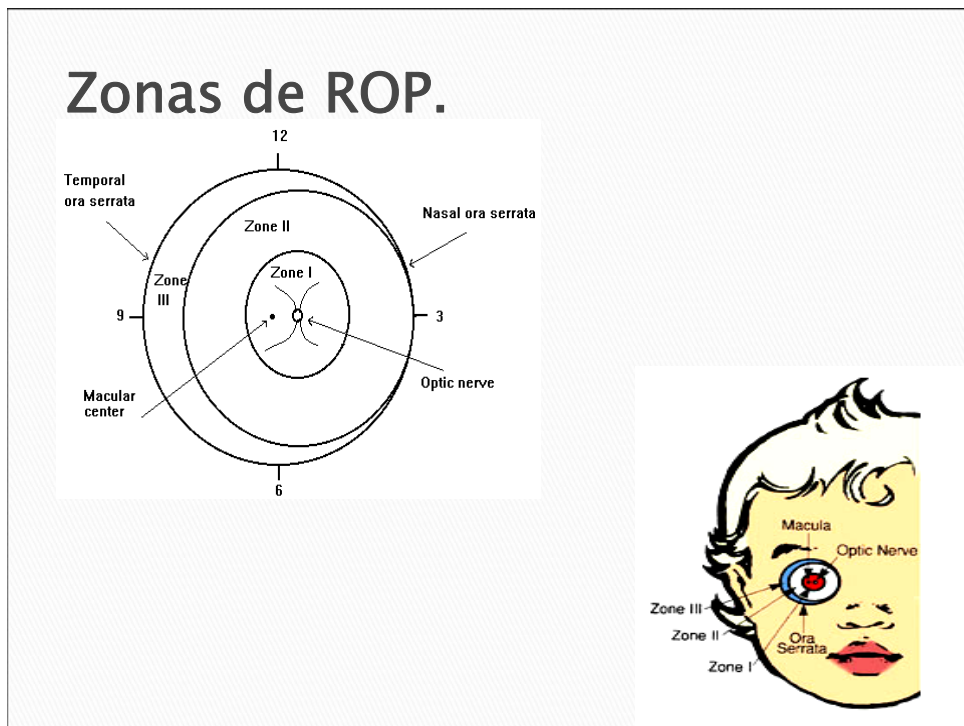
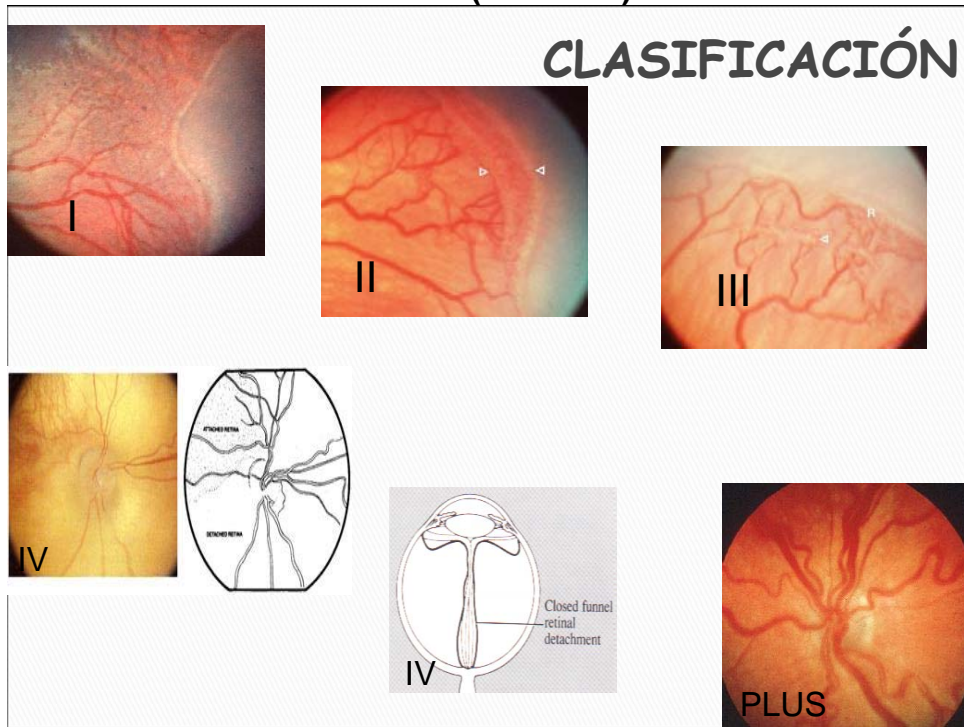
La frecuencia de retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso extremadamente bajo al nacer en un centro de atención perinatal de tercer nivel en la ciudad de México fue menor que lo referido en la literatura.

Se justifica en esta población la evaluación oftalmológica a partir de las 4 semanas de nacimiento, así como también el seguimiento oftalmológico y pediátrico en estos pacientes para la detección de secuelas y tratamiento oportuno de la morbilidad asociada para una mejor atención y calidad de vida a estos pacientes.

Hubo morbilidad materna y neonatal que fueron significativas como factores de riesgo para la presentación de Retinopatía del prematuro, por lo que se considera una patología Multifactorial.

## ANEXOS:

### CLASIFICACIÓN DE RETINOPATÍA: (GRADOS)



**CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

NOMBRE:	NO. DEL CASO:
REGISTRO:	EDAD GEST, AL NAC:
SEXO:	EDAD ACTUAL CORREGIDA:
FECHA DE NACIMIENTO:	PESO AL NACER:
GESTA:	EDAD MATERNA
DIAS ESTANCIA UCIN	DIAS DE ESTANCIA IH:
DIAS DE VMI:	VAFO:
OXIGENO DIAS:	USO CORTICOIDES PRENATAL:
APGAR:	

**DIAGNOSTICOS DE INGRESO HOSPITALARIO:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICOS DE EGRESO**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**FACTORES DE RIESGO PARA ROP:**

	SI	NO
APNEA		
ACIDOSIS (pH: 7.25)		
HIPERCARBIA		
HIPOCARBIA		
TRANSFUSIÓN SANGUINEA		
EXANGUINOTRASFUSION		
ECN:		
PCA		
SEPSIS POR CANDIDA		
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR		
APLICACIÓN DE SURFACTANTE		
DOPAMINA		
DEXAMETASONA		
INDOMETACINA		
HIPERGLICEMIA		
HIPEROXIA		
HIPOXIA		

**OTRAS SECUELAS NEUROLÓGICAS Y/O SENSORIALES:**

	Si	no
PCI		
CRISIS CONVULSIVAS		
HIDROCEFALIA		
HIPOACUSIA		
OTROS:		

**REVISIONES OFTALMOLOGICAS INTRAHOSPITALARIAS:**

EDAD				
DIAGNOSTICO				
MANEJO				
SEGUIMIENTO				

**POTENCIALES VISUALES EVOCADOS VISUALES:**

EDAD DE REALIZACIÓN \_\_\_\_\_

RESULTADOS:

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
N1		
P200		
N2		
N75		
P100		
N145		
<b>LATENCIAS</b>		
Latencia de Onda N1		
Latencia de la Onda P 100 (P200)		
Latencia de la Onda N2 (N 145)		
INTERPRETACION		

**REVISIONES OFTALMOLOGICA SUBSECUENTES:**

EDAD FECHA			
REFLEJOS			
ANEXOS			
REFRACCI ON			
FONDO DE OJO			
DIAGNOSTI CO			
TRATAM.			
LENTES CORREC.			

**TABLAS:**

**GRADO DE RETINOPATIA (Tabla 1)**

<b>GRADO DE ROP</b>	<b>n.</b>	<b>%</b>
Grado I	27	79.
Grado II	6	18
Grado III	1	3
Grado IV	0	0
Grado IV a	0	0
Grado IV b	0	0
Grado V	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

Fuente: Archivo clínico

**ZONA DE ROP (Tabla 2)**

<b>ZONA ROP</b>	<b>n.</b>	<b>%</b>
ZONA 1	7	20.5
ZONA 2	24	70.5
ZONA 3	3	9
Total	34	100

Fuente: Archivo clínico

**ANTECEDENTES MATERNOS (Tabla 3)**

<b>VARIBLE</b>	<b>GRUPO 1 n:34</b>		<b>GRUPO 2 n:105</b>		<b>OR</b>	<b>P</b>
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>		
Corioamnioititis	3	31	10	95	0.9 (0.23-3.5)	0.9
Diabetes materna	0	34	5	100	1.3 (1.21-1.47)	0.1
Sx Hellp	0	34	1	104	1.3 (1.2-1.46)	0.5
Eclampsia	5	29	0	105	4.6 (3.3-6.3)	0.00 0
Preeclampsia	7	27	33	72	0.5 (0.22-1.46)	0.2
Otros*	20	14	55	50	1.2 (0.59-2.84)	0.5

Fuente: Archivo clínico

\*Otros: Se incluyen otros diagnósticos, como madre O rh negativo, insuficiencia renal, lupus, etc.

## CARACTERISTICAS GENERALES COMPARADAS EN AMBOS GRUPOS

(Tabla 4)

Variable	Grupo 1 n: 34		Grupo 2 n: 105		p
	n	Media -DE-	n	Media -DE-	
Masculino	13		42		** 0.8
Femenino	21		63		
Embarazo único	22		86		** 0.03
Embarazo múltiple	12		19		
Edad gestacional	34	27.8±1.1	105	28.7±1.9	*0.007
Peso al nacer	34	744±165	105	803±137	*0.4
Edad actual	34	4.5±2.3	105	4.06±1.91	*0.1
Edad materna	34	30.06±5.2	105	28.6±6.5	*0.2
Días estancia UCIN	34	53.2±16.5	105	35.4±18.7	*0.000
Días estancia Hospitalaria	34	85.1±16.3	105	68.3±28.8	*0.002
Días VMI	33	15.8±14	91	8.1±12.3	*0.003
Días O2	34	80.5±19.1	105	55.7±33.2	*0.000
Apgar al minuto	34	4±2	105	6±2	*0.001
Apgar a los 5 minutos	34	7±1	105	8±1	*0.001
Edad 1ª eval. IH días	34	54±18.6	105	44.9±19.8	*0.02
Num. De valorac. IH	34	1.8±.6	105	1.1±.8	*0.000
Edad primera valorac. EH meses	34	4.4±2.6	105	6.6±4.8	*0.1
Num. Valorac. EH	34	3.2±1.4	105	2±1.2	*0.000
Edad ultima valoración EH años	34	2.1±1.86	105	1.8±1.	*0.2

Fuente: Archivo clínico.

\* t de Student.

\*\*  $\chi^2$

n: numero de casos



**FACTORES DE RIESGO PARA ROP (Tabla 5)**

VARIABLE	GRUPO 1 n: 34		GRUPO 2 n: 105		OR	P (X <sup>2</sup> )
	SI	NO	SI	NO		
Corticoides Prenatales	25	9	64	41	1.78 (0.7-4.1)	0.1
Apneas	33	1	82	23	9.2 (1.2-71.3)	0.01
Acidosis	26	8	46	59	4.1 (1.7-10.0)	0.001
Hipocarbica	23	11	56	49	1.83 (0.8-4.1)	0.1
Hipercarbica	26	8	47	58	4.01 (1.6-9.6)	0.001
Transfusión sanguínea	32	2	87	18	3.31 (0.7-15.0)	0.1
Exanguinotransfusión	2	32	0	105	4.2 (3.1-5.7)	0.01
Enterocolitis	22	12	47	58	2.2 (1.0-5.0)	0.04
PCA*	19	15	34	71	2.64 (1.2-5.8)	0.01
Sepsis	12	22	23	82	1.94 (0.8-4.5)	0.1
Sepsis por cándida	0	34	3	102	1.33 (1.2-1.4)	0.3
Hemorragia IV	18	16	44	61	1.56 (0.7-3.3)	0.2
Aplicación de surfactante	32	2	85	20	3.76 (0.8-17.0)	0.06
Dopamina	6	28	4	101	5.4 (1.4-20.5)	0.007
Dexametasona	13	21	18	87	2.9 (1.2-7.0)	0.1
Indometacina	32	2	86	19	3.5 (0.7-16.0)	0.08
Hiperglicemia	18	16	45	60	1.5 (0.6-3.2)	0.3
Hiperoxia	29	5	80	25	1.8 (0.6-5.1)	0.2
Hipoxia	27	7	59	46	3.0 (1.2-7.5)	0.01
VMI**	33	1	91	14	5.07 (0.6-40.1)	0.09

Fuente: Archivo clínico.

\*Persistencia del Conducto Arterioso.

\*\*Ventilación mecánica.

**SECUELAS ASOCIADAS (Tabla 6)**

	Grupo 1 n=34		Grupo 2 n:105	
	n	%	n	%
Secuelas	7	20.5	52	49.5
Sin secuelas	4	11.8	1	0.9
PCI	4	11.8	7	6.6
Retraso psicomotor	19	55.9	40	38.2
Paresias	0	0	5	4.8

Fuente: Archivo clínico.

**SECUELAS ASOCIADAS (Tabla 6a.)**

	Grupo 1 n:34		Grupo 2 n: 105			
Variable	SI	NO	SI	NO	OR	p (X <sup>2</sup> )
Secuelas	27	7	53	52	3.7 (1.5-9.4)	0.03
Retraso Psicomotor	19	15	40	65	2.0 (0.9-4.5)	0.06
Paresias	0	34	5	100	1.3 (1.2-1.4)	0.19
Crisis convulsivas	4	30	7	98	1.8 (0.5-6.8)	0.33
Parálisis cerebral In.	4	30	1	104	13.8 (1.4-128)	0.003

Fuente: Archivo clínico.

**REALIZACION DE POTENCIALES VISUALES (Tabla 7)**

	Grupo 1 n: 34		Grupo 2 n:105	
	Numero	%	numero	%
SI	13	38.2	40	38
NO	21	61.8	65	62

Fuente: Archivo clínico.

**RESULTADO DE POTENCIALES VISUALES (Tabla 8)**

	Grupo 1 n=13 de 34		Grupo 2 n=40 de 105	
	n	%	n	%
Normales	8	61.5	22	55
Anormales	5	38.5	18	45

Fuente Archivo clínico

## DIAGNOSTICO DE LA PRIMERA EVALUACION EXTRAHOSPITALARIA

(Tabla 9)

	Grupo 1 n: 34		Grupo 2 n: 105	
	n	%	numero	%
Normal	1	3	93	87
ROP autolimitada	21	62	0	0
ROP activa	6	18	0	0
Errores de refracción	4	11	8	9.5
Estrabismo	2	6	4	3.5

Fuente Archivo clínico.

## OTROS DXS OFTALMOLÓGICOS (Tabla 10)

VARIABLE	GRUPO 1 n:34		GRUPO 2 n:105		OR	p
	SI	NO	SI	NO		
Error de refracción	17 (50%)	17	37 (35%)	68	1.83 (0.84-4.01)	0.1
Estrabismo	2	32	4	101	1.5 (0.2-9.2)	0.6

Fuente archivo clínico.

## ERRORES DE REFRACCIÓN (Tabla 11)

VARIABLE	GRUPO 1 n: 17 de 34		GRUPO 2 n:37 de 105		p
	SI	NO	SI	NO	
Miopía	2	32	4	101	0.6
Astigmatismo	15	19	33	72	0.1

Fuente: Archivo clínico

**USO DE LENTES CORRECTORAS (Tabla 12)**

	<b>Errores de refracción n:54</b>	
Uso de lentes	numero	%
SI	38	70
NO	16	30

Fuente: Archivo clínico

**USO DE LENTES CORRECTORAS EN PACIENTES CON ERRORES DE REFRACCIÓN (Tabla 13)**

	Grupo 1 n=17		Grupo 2 n=37	
Uso de lentes	Numero	%	numero	%
SI	15	88	23	62
NO	2	12	14	38

Fuente: Archivo clínico

**USO DE LENTES CORRECTORAS (Tabla 14)**

	<b>GRUPO 1 n:34</b>		<b>GRUPO 2 n:105</b>			
<b>VARIBLE</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>
Lentes correctoras	15	19	23	82	0.01	2.8 (1.2-6.3)

Fuente: Archivo clínico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jeffrey D. Horbar, Gary J. Badger, Joseph H. Carpenter. Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, *Pediatrics*. 2002; 110; 143-151.
2. García Fernández. El recién nacido pretérmino extremadamente bajo peso al nacer: Un reto a la vida *Rev. Cubana Pediatr* 2006; 78.
3. Rand Spencer MD. Long-Term Visual Outcomes in extremely Low-Birth-Weight children American Ophthal. Society, *Trans Am Ophthalmol Soc / Vol 104/ 2006*
4. Larson E. Short-and Long-Term Follow-Up of Ophthalmological Findings in Preterm Infants and Children. ISBN Br. *J Ophthalmol* 2004.
5. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120:S129-138.
6. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983; 22:79-131.
7. Graziano, Cléa Rodrigues Leone. Frequent ophthalmologic problems and visual development of preterm newborn infants *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81.
8. F. Larrea, Waisman. Retinopatía del prematuro. *Ophthalmology* 1991 Nov;98(11):1628-40 CryoROP Group
9. Aldo Bancalari M., Raúl González R, Claudio V. C, Ivonne P. K. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Ophthalmology* 2000; 71:2
10. A Sola, M Rogido Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 48 – 63
11. M. V. Morales Cruz, A. Lambarry-Arroyo. Prevalencia de la Retinopatía del prematuro. *Cir Ciruj* 2006; 74:3-9.
12. De la Fuente Torres, Ortiz, Guzmán. Retinopatía del prematuro. *Rev Hosp. Gral Dr. M Gea González* 2001;4(4):133-137.
13. Taylor D, Hoyt C. ROP Practical Paediatric Ophthalmology. 1st ed. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p. 16.
14. Lee EW, Grant DS, Movafagh S, Zukowska Z. Impaired angiogenesis in neuropeptide Y (NPY)-Y2 receptor knockout mice. *Peptides* 2003;24:99-106.
15. Koulu M, Movafagh , et al. Neuropeptide Y and Y2-receptor are involved in development of diabetic retinopathy and retinal neovascularization. *Ann Med* 2004;36:232-40.
16. Movafagh S, Geng Y, Zukowska-Grojec Z, Higgins RD. Improvement in oxygen induced retinopathy in NPY Y2 Receptor knockout mice. *Pediatr Res* 003;53:303A.
17. Neufeld MD, Williams MA, Gleason CA. A specific elevated Cytokine profile is associated with development of severe retinopathy in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2003; 53:423A.
18. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998;17: 608-16.
19. Checchin D, Sennlaub F, Bauchamp MH, Ribeiro da-Silva A, Chemtob S. Hypercapnia inhibits intra-retinal angiogenesis via an NO dependent pathway: Implications in Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Res* 2003;53:423A.
20. Checchin D, Sennlaub F, Bauchamp MH, Gobeil F, Joya JS, Chemtob S. Mechanisms for involvement of hypercapnia in retinopathy of prematurity: A NO

dependent pathway. *Pediatr Res* 2004;55:531A.

21. Leske DA, Wu J, Fautsch MP, Karger RA, Berdahl JP, Lanier WL, et al. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. *Molecular Vision* 2004;10: 43-50.
22. 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.
23. Ramanathan R, Siassi B, De Lemos RA. Severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants after short-term dexamethasone therapy. *J Perinatol* 1995;15:178-82; quiz 183-4.
24. Kothadia J, O'Shea TM, Grey Weaver R, Dillard RG. Retinopathy of prematurity in very preterm infants treated with dexamethasone or placebo in a randomized control trial. *Pediatric Res* 1997;41:201A.
25. Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001;21:242-7.
26. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, Van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 28;338:1572-6.
27. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101: 654-7.
28. Noyola DE, Bohra L, Paysee EA, Fernández M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ophthalmology* 2002;109:80-4.
29. Tadesse M, Dhanireddy R, Mittal M, Higgins RD. Race, Candida sepsis, and retinopathy of prematurity. *Biol Neonate* 2002;81: 86-90.
30. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1999; 104:514-8.
31. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997;156: 465-70.
32. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001;62:57-63.
33. Brown M, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between Recombinant Human Erythropoietin exposure and increased risk for Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Res* 2003; 53:303A.
34. Liu A, Dunbar J, Niemeyer M, Fayard D, Leng C, Leng J, et al. Recombinant Human EPO treatment and Incidence of Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Res* 2004;55:531A.
35. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol* 1985;8:3-10
36. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of

prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.

**37.** The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international Classification of Retinopathy of prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999

**38.** Walter M Fierson, Earl A, Palmer, AlbertW. Biglan, John T. Flynn, Robert a. Petersen an Dale L, Phelps. Screening Examination of premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2006;117;572-576.

**39.** CRYO-ROP. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.

**40.** Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.

**41.** Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. (ETROP) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-96.

**42.** Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.

**43.** Results of the "AVIOX" study. "Late Breaker Abstract". Presented by J. Hagadorn at the National PAS/SPR Annual Meeting, San Fco, Ca. May 2004.

**44.** Yoon HZ, Yan Y, Geng Y, Higgins RD. Neuropeptide Y expression in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:424-9.

**45.** Higgins RD, Yan Y, Schrier BK. Somatostatin analogs inhibit neonatal retinal neovascularization. *Exp Eye Res* 2002;74: 553-9.

**46.** Sharma J, Barr SM, Geng Y, Yun Y, Higgins RD. Ibuprofen improves oxygen-induced retinopathy in a mouse model. *Curr Eye Res* 2003;27:309-14.

**47.** Yoon HZ, Yan Y, Geng Y, Higgins RD, Zasloff M, Williams JI. Regression of retinopathy by squalamine in a mouse model. *Pediatr Res* 2004;56:144-9.

**48.** Darlow BA, Clemett RS, Horwood J, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500g and screened for ROP: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol* 1997;81:935-940.

**49.** O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, et al. Long term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109:12-18.

**50.** Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth and lens thickness. *Br J Ophthalmol* 2000;84:138-143.

**51.** Pennefather PM, Tin W, Strong NP, et al. Refractive errors in children born before 32 weeks gestation. *Eye* 1997;11:736-743.

**52.** Tabbara KF, Ross-Degnan D. Blindness in Saudi Arabia. *JAMA* 1986;255:3378-3384.

**53.** Tuppurainen K, Herrgard E, Martikainen A, et al. Ocular findings in prematurely born children at 5 years of age. *Graefes Arch*

*Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:261-266.

**54.** Laws D, Shaw DE, Robinson J, et al. Retinopathy of prematurity: a prospective study. Review at six months. *Eye* 1992;6:477-483.

**55.** Schalijs-Delfos NE, de Graaf MEL, Treffers WF, et al. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2000;84:963-967.

**56.** Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J. Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 1995;79:447-452.

**57.** Jacobson L, Lundin S, Flodmark O, Ellstrom KG. Periventricular leukomalacia causes visual impairment in preterm children. A study on the aetiologies of visual impairment in a population-based group of preterm children born 1989-95 in the county of Varmland, Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:593-598.

**58.** Graziano RM, Carricondo P, Warde S, Dotto P, Bigolin S, Sadeck LS, et al. Prevalencia de estrabismo, errores de refracción y secuelas fundoscópicas de la retinopatía del prematuro en recién nacidos de muy bajo peso, seguimiento ambulatorio de 5 años. *J Pediatr. (Rio J)*. 2003;81

**59.** Censo de Población y vivienda.