



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

**FACTORES DE RIESGO PARA
RETINOPATIA EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Luis Fernando Castro Puig

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Mónica Villa Guillén

ASESORA DE TESIS

Dra. Dina Villanueva García



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 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.

DEDICATORIA

A Georgina por apoyarme en mis proyectos y ayudarme a lograr mis metas a pesar de sacrificar los suyos.

A mis hijas María Fernanda y María José quienes dan luz a mi vida.

A mi madre por todas sus enseñanzas por guiarme para ser un mejor humano.

A mi padre por todo su apoyo y amor que me brindó durante toda su vida.

A mi hermano por ser un buen ejemplo a seguir.

A la Doctora Mónica Villa Guillén por su apoyo incondicional durante toda mi formación como Neonatólogo.

A las doctoras Dina Villanueva, Teresa Murguía, Esther Santillán y Edna Vázquez por sus enseñanzas, ayuda y conocimiento.

A José Ramón quien me apoyo durante toda la residencia médica, a Juan Carlos por hacernos reír y mas amena la residencia, al Cid por ser un buen Compañero.

Y por supuesto al Mariano quien ha sido un apoyo incondicional un hombre ejemplar y por supuesto un gran amigo .

Y a Dios por darme salud y fuerza para realizar mi profesión

ÍNDICE

I.	Marco teórico.....	4
II.	Planteamiento del Problema.....	21
III.	Justificación.....	22
IV.	Objetivo específico.....	22
V.	Objetivo secundario.....	22
VI.	Material y Métodos.....	23
VII.	Resultados.....	26
VIII.	Discusión.....	33
IX.	Conclusión.....	38
X.	Bibliografía.....	39

DEFINICIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una vitrorretinopatía proliferativa periférica, que en su forma más grave puede llevar al desprendimiento de una retina y ceguera subsecuente. Se debe a una angiogénesis anormal, en la que los vasos sanguíneos retinianos dejan de crecer y desarrollarse normalmente en recién nacidos prematuros. La edad de gestación menor se asocia con mayor probabilidad de tener cualquier grado de ROP y las formas más graves .

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos de la retina, su etiología es multifactorial y se desarrolla hasta en 84% de los y prematuros supervivientes < a 28 semanas de edad de gestación y < 1000 g de peso al nacer.^{1, 2}. La frecuencia de ROP varía de 16 a 60% en estudios alrededor del mundo.³

La incidencia de ROP es diferente siendo mayor en los países en vías de desarrollo en comparación con otros países del primer mundo en donde se reportan frecuencias que van del 10 al 34% en Singapur, Suecia y Dinamarca^{4,5,6} y del 29%-41% en Australia y Nueva Zelanda.^{7, 8}

Rodríguez Hurtado y cols⁵ reportaron en España una incidencia de ROP en un grupo con menos de 1500g de 26.4% y en el grupo con más de 1500g 1.3%.

La frecuencia de ROP en menores de 1500g en países en desarrollo se reporta de 21.7% hasta 71.2%^{9, 10}. En un estudio en la ciudad de Monterrey México se encontró una incidencia de ROP del 22% en prematuros menores o igual a 2000g.¹¹

En México solo se cuenta con 26 centros con equipo para realizar una adecuada detección y tratamiento de los pacientes prematuros con retinopatía del prematuro.¹²

En Latinoamérica se reporta a la ROP como causante de ceguera y daño visual grave en el 4.1-38%.¹³

En su forma más grave puede llevar a desprendimiento de la retina en el 50% de los casos.^{2,5} El tratamiento con crioterapia puede reducir ROP del 51,4% hasta el 31.1%¹. En los pacientes con ROP grave no solo conduce a la ceguera sino que también se encuentra asociada a anomalías severas del neurodesarrollo.

La severidad de la ROP aumenta los índices de discapacidad importante de 4-20% cuando se encuentra un ROP umbral y más del 50% presentan de los pacientes con ceguera tienen una discapacidad grave.

Algunos reportes informan que hasta un 77% de los niños que fueron prematuros y con pérdida de la visión no podrá proporcionarse un autocuidado completo, 50% tendrá problemas de continencia 43% incapacidades motrices, 66% alteración de habilidades sociopersonales.

Después del desarrollo de ICROP¹⁴ (Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro), se estudió una cohorte de 4099 recién nacidos entre enero 1986 y Noviembre 1987 y se encontró una incidencia de ROP del 66%, con peso al nacimiento menor a 1251g. Estos pacientes tuvieron un seguimiento prospectivo en 23 centros de EUA para determinar la incidencia y gravedad de ROP (CRYO-ROP)¹⁵.

Los resultados mostraron que la crioterapia era beneficiosa pero a pesar de ello muchos niños quedaron con una pérdida visual significativa.

Otro estudio fue el ETROP ¹⁶ donde se analizaron 6998 niños de menos de 1.251g en 26 centros de EUA en el cual se encontró que de cada 3 niños tratados con láser uno no hubiera requerido el tratamiento.

En el estudio (LIGTH –ROP) ¹⁷ en pacientes con mismo peso al nacimiento, se reportaron tasas muy similares de ROP y de ROP preumbral.

La edad de gestación menor se asoció con mayor probabilidad de tener cualquier grado y las formas más graves de ROP.

La VISION 2020 ¹⁸ es una iniciativa global de la agencia internacional para la prevención de la ceguera cuya misión es detener la ceguera para el año 2020.

Esta requerirá el esfuerzo coordinado de todas las instancias y del comité responsable de los ministerios de salud. Los elementos claves de VISION 2020 son:

- a) estrategias para controlar las enfermedades visuales mayores (cataratas, tracoma, oncocercosis, ceguera, errores refractivos y visión pobre.
- b) El desarrollo de la infraestructura y el mantenimiento del equipo.
- c) El desarrollo de recursos humanos y la participación comunitaria.

La ceguera por ROP es la causa más frecuente en Latinoamérica, Europa del este y Asia. Se estima que 60000 niños son ciegos por ROP, siendo Latinoamérica la región con el mayor número (25000). Además la ceguera debido a ROP se encuentra en incremento en China e India (hogar de un tercio de la población mundial. En países desarrollados la población de bebés prematuros en riesgo de desarrollar ROP ha cambiado con el tiempo y actualmente una ROP grave afecta exclusivamente a neonatos prematuros extremos (con peso inferior a 1000g).

FACTORES DE RIESGO PARA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Los factores de riesgo claramente asociados a la retinopatía del prematuro son: la prematuridad (edades de gestación de 24-27 semanas), el uso del oxígeno, el peso muy bajo al nacimiento (menos 800g), el sexo masculino y la raza caucásica.⁹

El oxígeno como factor de riesgo

La ROP fue reportada por primera vez en 1942 por Terry y conocida como fibroplasia retrolental^{19, 8} y no fue hasta 1951 en Melbourne Australia, en la que se asoció por primera vez a la utilización de oxígeno. En 1940 y 1950 se identificó la primera epidemia de hiperoxia y prematuridad como factores de riesgo de ROP. Otros factores de riesgo reportados en la literatura son la edad de gestación, peso al nacer, sexo masculino, sexo masculino, hiperoxia, días de oxígeno, hiperglucemia y septicemia^{20,21} los dos primeros factores claramente demostrados.²²

En 1954 Ashton y Cook fueron los primeros en establecer que el oxígeno es un factor importante en interrumpir el desarrollo normal de los vasos de la retina⁶.

La alteración de la regulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es bien conocido como la patogénesis de ROP.

En los prematuros la retina tiene vascularización incompleta, *in útero* la presión arterial de oxígeno en el feto es de 22 - 24 mm Hg, después del parto prematuro la relativa hiperoxia puede disminuir la regulación de la producción de VEGF, la administración suplementaria de oxígeno ocasiona una sostenida hiperoxia con vaso obliteración de la retina y por las demandas metabólicas para el desarrollo de los ojos, el área inmadura y no perfundida empieza a tener hipoxia .

Esto estimula a la sobreproducción de VEGF patológico que estimula la neovascularización, en casos graves resulta en fibrosis y desprendimiento de la retina^{19,23}.

Es posible que varios ciclos repetidos de hiperoxia o hipoxia sean favorables para progresión de ROP².

Flynn y col²⁴ en un estudio en 101 prematuros entre 500 a 1300g expuestos a diferentes rangos de oxígeno concluyeron que si existe asociación significativa entre la incidencia y gravedad de la retinopatía con niveles de saturación transcutánea de oxígeno ($tcpO_2$) \geq 80mmHg.

Tin y col²⁵ encontraron una menor incidencia de ROP en los RN en que la saturación de oxígeno (SpO_2) permaneció entre 70% y 90% contra 88% a 98%, sin diferencias significativas en cuanto a días de ventilación y parálisis cerebral.

Chow y col²³ establecieron un protocolo estricto de manejo de oxígeno después de lo cual la ROP en estadios graves en $<$ 1500g disminuyó de 12.5% a 2.5%, con mejoría en la sobrevida de prematuros sin ROP grave de 76% en 1997 a 88% en 2001 y la necesidad del tratamiento con láser disminuyó de 4.4% a 1.3%.

Otros factores de riesgo asociados.

Los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro son la asistencia ventilatoria mecánica, transfusiones con hemoglobina adulta, hipoxia-hiperoxia, choque, hipoperfusión, apneas, maniobras de reanimación, acidosis, sepsis, esteroides postnatales, sepsis por *Cándida* y la persistencia del conducto arterioso, uso de eritropoyetina recombinante, uso de dopaminérgicos, nutrición parenteral, exsanguinotransfusión y hemorragia intraventricular entre otras.⁹

Las transfusiones como factor de riesgo.

Las transfusiones sanguíneas son frecuentes en los prematuros y se han visto que se asocian a ROP. Pequeños estudios controlados²⁵ no apoyan esta asociación, pero en otros como en el Hikino y col²⁶ sí demostraron esta asociación, la cuál se explicaría por la anemia que exacerba la hipoxia de la retina lo cual estimularía la neo vascularización y contradictoriamente las transfusiones frecuentes incrementan el aporte de oxígeno a la retina. No hay estudios concluyentes acerca de este factor²⁶.

Existe la controversia entre si el daño es producido por la anemia o por el daño oxidativo de la sobrecarga de hierro.

Otra hipótesis aún no evaluada es que la transfusión de sangre adulta que lleva a un incremento en la PaO₂ retiniana por mayor liberación de O₂ de la hemoglobina adulta. Brooks en 1999, en un estudio aleatorizado, prospectivo y ciego en 50 pacientes, no encontró asociación entre hematocrito y la incidencia o gravedad de ROP. En un estudio prospectivo de distribución aleatoria donde se tomó en cuenta la cifra de hemoglobina, el hematocrito y la incidencia y gravedad de la retinopatía del prematuro, no se encontró asociación de ninguno de estos factores con ROP.⁹

La administración posnatal de esteroides y Sepsis por *Cándida*

La administración posnatal de dexametasona puede asociarse a retinopatía grave del prematuro.

En un ensayo de neonatos con muy bajo peso al nacimiento (<1000g) que y aplicación de dexametasona para el manejo de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, edema de la vía aérea, e hipotensión se estudiaron a 158 neonatos .

Los infantes con extremadamente bajo peso son susceptibles de sepsis por *Cándida* y la incidencia de candidemia se ha incrementado significativamente en estos pacientes cuya supervivencia se ha elevado. Se ha documentado la producción de endoftalmitis en prematuros con *Cándida* diseminada. En los adultos se ha observado la neovascularización coroidal por *Cándida*. En 1992 se reportó que 8 de 15 pacientes con *Cándida* presentaron ROP que requirió crioterapia. En este estudio se encontró una relación directa de la presencia de candidemia y peso extremadamente bajo y el desarrollo de retinopatía del prematuro en el 33%. Se sabe que los esteroides postnatales incrementan el riesgo de infecciones fúngicas y sepsis por hongos. En este estudio se encontró que el 91% de los pacientes que recibieron esteroide postnatal desarrollaron ROP, la dexametasona se asoció a una mayor proporción de retinopatía del prematuro grave (56% contra 45%) y de la necesidad de ablación (35% contra 20%).²⁷

Diversos informes clínicos asocian la sepsis a *cándida* con una proporción significativamente mayor de ROP grave y tratamiento quirúrgico.²⁷

MARCO LEGAL MEXICANO

El artículo 4 de la Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, otorga el derecho a la salud.

Norma Oficial Mexicana NOM-173-SSA1-1998, para la Atención Integral a Personas con Discapacidad.

La NOM 034-SSA2-2000 para la prevención y control de los defectos al nacimiento recomienda suplementación de la dieta en etapa periconcepcional y el embarazo, menciona acciones para evitar la prematuridad y detección de enfermedades oculares en el recién nacido.

La NOM-007-SSA-1993 menciona revisión de enfermedades oculares a fin de brindar tratamiento oportuno.

En el diario Oficial de la federación aparece el 4 de marzo 2004 la creación del consejo Nacional para la prevención y el tratamiento de las enfermedades Visuales como órgano consultivo e instancia permanente de coordinación y concertación de las acciones de los sectores público, social y privado en materia de investigación, prevención, diagnóstico y tratamiento integral de las enfermedades visuales detectadas en la población de la Republica Mexicana.

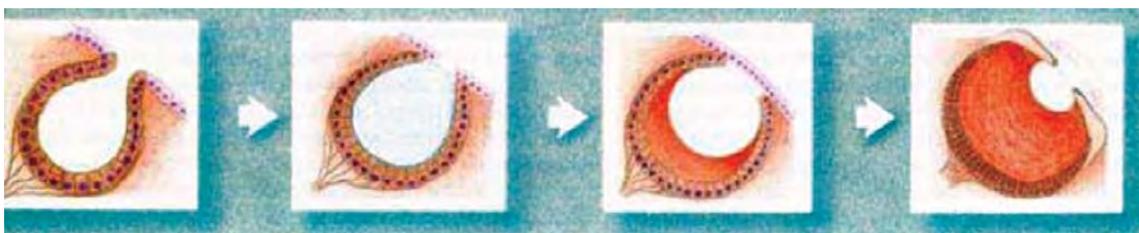
18

FISIOPATOLOGIA

La retina es uno de los últimos órganos en vascularizarse en el feto .Su vascularización ocurre por un proceso de vasculogénesis, que es la formación de capilares de las células endoteliales, y angiogénesis, que es la formación de vasos sanguíneos existentes.

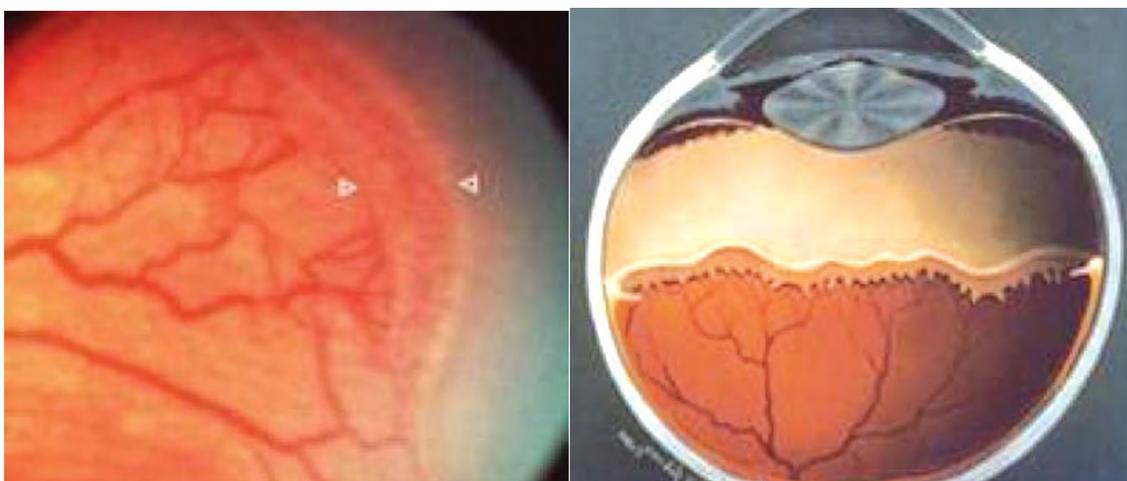
La vascularización de la retina interna inicia por vasculogénesis a las 16 semanas de edad de gestación, en la región posterior alrededor del nervio óptico.

Con el avance de la gestación, los vasos sanguíneos se extienden a través de la superficie de la retina avanzando hacia la periferia y la cual alcanza a las 36 a 38 semanas en el lado nasal y a las 40-45 en el lado temporal, por un proceso de angiogénesis, hacia la retina periférica.



Desarrollo embriológico del Globo ocular

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es inducido por este estado de hipoxia, estimulando el crecimiento normal de los vasos. La patogénesis de ROP tiene dos fases la primera fase vaso obliteración causada por la temprana exposición de la retina inmadura a la hiperoxia lo cual disminuye la producción y baja la regulación del VEGF e inhibe la migración vascular normal de la retina. Repetidos episodios de hiperoxia e hipoxia pueden también contribuir a una regulación anormal del VEGF.²⁸



Obliteración de vasos sanguíneos

Detención del crecimiento vascular

La segunda fase es proliferativa o neo vascular entre la zona vascular y avascular de la retina secundaria a hipoxia, isquemia y existe sobreproducción de VEGF, ocurre entre las 32 a 38 semanas de gestación 6 a 12 semanas de vida extrauterina aproximadamente.²⁸

Se han sugerido dos hipótesis para explicar el mecanismo inicial que produce la ROP. El primero es que la hiperoxia induce vasoconstricción de los vasos retinianos en desarrollo como una respuesta reguladora, la otra teoría implica el efecto de los radicales libres de oxígeno en el daño celular de las uniones de

las células espinosas precursoras, que lleva a la formación de brechas en las uniones. Sin importar el mecanismo inicial la retina inicia después la formación de una zona de células mesenquimatosas que separa la región vascular de la región periférica a vascular llamada línea de demarcación. Esta estructura es patognomónica de ROP y normalmente se observa entre las 33 y 36 semanas de gestación.⁸

Por razones que aún se desconocen en más del 80 al 90% de los casos, esta estructura presenta regresión gradual y las células mesenquimatosas se diferencian en endotelio capilar normal y vascularizan la retina vascular. A pesar de esto en otros se presenta proliferación incrementada de de vasos sanguíneos anormales que progresa a exudación, hemorragia, fibrosis y desprendimiento de retina.

En 1988 después de varias reuniones de oftalmólogos expertos, se creo la **Clasificación Internacional de ROP (ICROP)¹⁹** en el Instituto Nacional del Ojo, la cual describe la vascularización de la retina. Fig ¹ se las clasifica^{9,29}.

Por localización:

Zona I central, ocurre al menos en una hora (sector) en un circulo imaginario en el cual el radio es el doble al diámetro del disco óptico de la mácula es la zona central y mas critica para la visión.

Zona II intermedia, cuando la maduración de los vasos de la retina no ocurre dentro del disco del diámetro nasal ora serrata.

Zona III periférica, cuando la maduración de los vasos de la retina esta dentro del disco del diámetro ora serrata sobre el lado nasal en al menos dos horas.

Por gravedad:

Estadio I (leve), II, III, IV (desprendimiento parcial de la retina) y V (desprendimiento total de la retina), el estadio III es el primero con riesgo alto significativo para pobre resultado visual³⁰.

Por extensión:

Husos horarios, además términos como **enfermedad plus** requiere al menos dos cuadrantes de dilatación y tortuosidad del polo posterior de los vasos de la retina.

Enfermedad Umbral: cuando el tratamiento esta indicado puede ser.

- Zona I: Cualquier estadio con enfermedad plus o estadio III sin enfermedad plus.
- Zona II: estadio III en 5 ó más husos horarios continuos u 8 discontinuos con presencia de enfermedad plus.

Enfermedad Preumbral: cuando el recién nacido se encuentra con alto riesgo para tratamiento.

- Zona I: estadio I ó estadio II sin enfermedad plus.
- Zona II: estadio II con enfermedad plus, estadio III con menos de 5 husos continuos u 8 discontinuos con enfermedad plus o estadio III sin enfermedad plus.

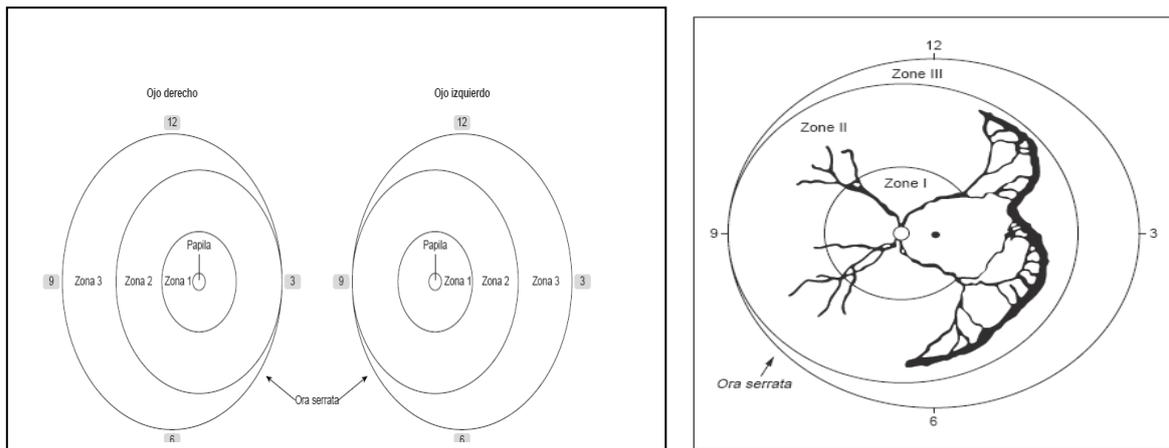
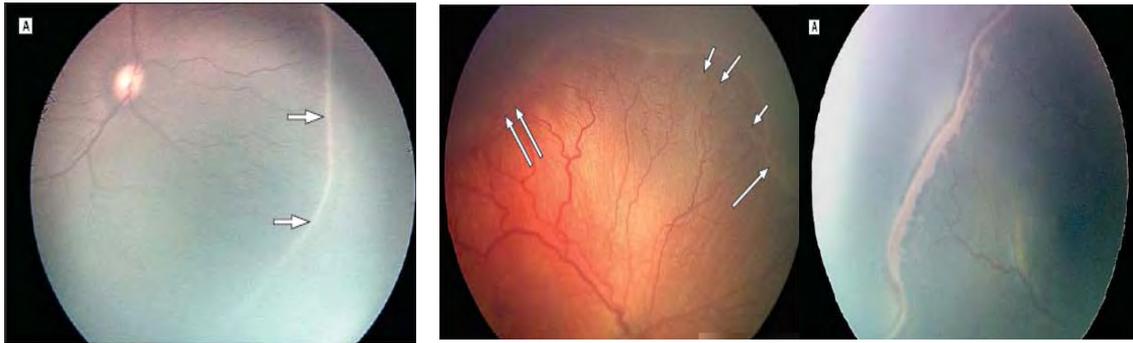


Fig 2: Clasificación de la retinopatía por zonas y Fig. 3: muestra retinopatía en zona II con extensión de más de cinco horas contiguas (Reynolds y col. N Engl J Med. 1998; 338: 1572)



Estadio I "línea de demarcación" (flechas).

Estadio II

Estadio III

Con los resultados de un estudio ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) fue un estudio publicado en diciembre 2003 donde se investigaron a 6,998 niños de menos 1,251g en 26 centros de Estados Unidos. Se distribuyeron aleatoriamente para recibir un tratamiento precoz o convencional. Los resultados muestran que el tratamiento precoz con láser se asocian a una disminución de los resultados desfavorables a los 9 meses de edad posconcepcional (14.5% contra 19.5%). Sin embargo no disminuyó la presencia de ceguera estadísticamente:

ROP Tipo I

Necesita tratamiento antes de 72 horas del diagnóstico considerar ablación periférica con crioterapia o láser.

- a) Zona I algún estadio de ROP con enfermedad plus.
- b) Zona I, estadio III con o sin enfermedad plus.
- c) Zona II, estadio II o III con enfermedad plus.

ROP Tipo II: Vigilancia dar tratamiento si progresa a tipo I.

- a) Zona I estadio I o II sin enfermedad plus.
- b) Zona II estadio III sin enfermedad plus.

La frecuencia de vigilancia y control debe ser: ³⁰.

Semanal:

- Estadio I y II en zona I

- Estadio III en zona II

En una a dos semanas siguientes:

- Inmadurez de la vascularización zona I no ROP

- Estadio II zona II

- Regresión de ROP zona I

Dos semanas siguientes

- Estadio I zona II

Esto permitió la documentación del deterioro o mejoría de la enfermedad y establecer la gravedad para intervención quirúrgica oportuno ³². En países altamente desarrollados ROP se presenta alrededor de las 25 semanas de gestación en cambio en países con menor desarrollo esta alrededor de las 30 semanas de gestación^{6, 32}.

DIAGNÓSTICO.

Para mejorar el diagnóstico de ROP sin someter a los pacientes de bajo riesgo a exploraciones de fondo de ojo innecesarias, la Academia Americana de Pediatría (AAP) sección Oftalmología recomienda las siguientes guías de tamizaje a:

Recién nacidos con peso al nacimiento <1500g o de edad de gestación ≤ 28 semanas, o aquellos entre 1500-2000g con un curso clínico inestable y ser considerados de alto riesgo por el neonatólogo tratante, deberán tener por lo menos 2 exploraciones de fondo de ojo. Una única exploración es suficiente si se demuestra vascularización completa y bilateral de la retina.

Dado que la ROP raramente se presenta antes de las 34 a 36 SDG, sin importar la edad de gestación al nacimiento, la primera exploración se realizará a las 4 a 6 semanas de vida o a las 31 a 33 semanas corregidas, lo que sea más tarde.

La siguiente exploración dependerá de lo encontrado en la primera según la clasificación internacional. Si no hay ROP y la vasculatura no está completa aún, se deberá explorar cada 2 a 3 semanas hasta que la vasculatura esté completa.

Otras de las recomendaciones en las guías de detección, tratamiento de la retinopatía del prematuro en Latinoamérica octubre 2007 son el siguiente cuadro:

Edad de gestación	Tiempo de la primera evaluación	Edad corregida
> 28 semanas	4-6 semanas	32-34 semanas
27 semanas	4 semanas	31 semanas
26 semanas	5 semanas	31 semanas
25 semanas	6 semanas	31 semanas
24 semanas	7 semanas	31 semanas
23 semanas	8 semanas	31 semanas

Los exámenes oftalmológicos subsecuentes:

Si la retina se encuentra inmadura sin ROP el próximo deberá realizarse a las 2 o 3 semanas.

En caso de ROP en zona III a las 2 semanas. En caso de ROP en zonas I-II el examen se realizara cada 3 o 4 días dependiendo de la fase de la enfermedad y la apariencia de los vasos del polo posterior. Los exámenes deberán continuar hasta que la retina este totalmente vascularizada

Lineamiento Técnico 2007 de la SSA y del grupo ROP México

Criterios para Tamizar los pacientes prematuros

- Todos los recién nacidos pretérmino con menos o igual de 34 semanas de edad de gestación y/o menos de 1750g. PN.
- RN pretérmino, mayores o igual de 1750 g PN y menor a 34 semanas de gestación que hayan recibido oxígeno suplementario a criterio del médico tratante.¹⁸
- RN pretérmino que tengan factores de riesgo asociados a criterio del médico tratante.⁴⁶

TRATAMIENTO

Se realizó un estudio multicéntrico de tratamiento temprano (ET-ROP) realizado en EUA el cual documentó que el tratamiento en la fase aguda moderada a severa producía un beneficio significativo en los ojos que aleatoriamente se asignaron para recibir tratamiento temprano con láser (como en la enfermedad preumbral de alto riesgo), comparado con el tratamiento tardío (enfermedad umbral).

Como resultado de este estudio se hicieron las siguientes recomendaciones:

Para la terapia de fotocoagulación o crioterapia.

Zona 1 y presencia de ROP con enfermedad plus

Zona1 estadio 3 con ROP +/- enfermedad plus

Zona 2 estadio 2 sin enfermedad plus.

La frecuencia de incremento en el seguimiento de neonatos con tipo II antes de contraer ROP son

Zona 1 estadio I-II sin enfermedad plus

Zona 2 estadio III sin enfermedad plus.

Las implicaciones sobre estas recomendaciones son que más neonatos requerirán ser tratados en una edad más temprana. Las complicaciones sistémicas como la apnea la bradicardia y las reintubaciones son más frecuentes y requerirán más seguimiento los neonatos con tipo II sin ROP. por lo general los pacientes que requieren ser intervenidos se encuentran entre las 36 y 38 semanas posconcepcionales.

La criocirugía y la fotocoagulación con láser, son las modalidades de tratamiento ambas utilizan la ablación de la retina periférica a vascular, con la meta de interrumpir la progresión de la enfermedad al disminuir la producción de VEGF y otros factores angiogénicos de la retina hipoxia, tratando con esto de preservar la visión central a expensas de la periférica.

La criocirugía comprende la cauterización de la retina hipoxica avascular con la aplicación varias veces de una sonda muy fría por la superficie externa del ojo, por arriba de la retina a vascular. ³⁴

La crioterapia se realiza con una sonda para crioterapia de retina con indentación del ojo sin presionarlo en exceso el punto final de una aplicación adecuada es el blanqueamiento espontáneo de la retina. Las aplicaciones de crioterapia deben ser del espacio de una mancha una de la otra ya que tienen a expandirse. La criosonda debe retirarse del ojo en intervalos periódicos para asegurar la perfusión de la retina y del disco óptico. El tratamiento de ambos ojos toma entre 45 a 90 minutos. Las complicaciones sistémicas son apnea, bradicardia y desaturaciones de oxígeno durante los primeros 3 días después del tratamiento. Las complicaciones oculares son hematomas subconjuntival, edema palpebral laceración conjuntival y hemorragia vítrea.

Recientemente se publicaron los resultados finales del estudio CRYO-ROP en los cuales se demostró que a los 15 años de seguimiento, 30% de los ojos tratados y 51.9% de los controles presentaron resultados estructurales desfavorables.

Entre los 10 y 15 años de edad se presentaron nuevos pliegues retinianos, desprendimientos u obscurecimiento del polo posterior del ojo por secuelas de la ROP, en 4.5% de los tratados y 7.7% de los controles. Resultados de agudeza visual desfavorables se encontró en 44.7% de los tratados y 64.3% de los controles

La fotocoagulación con láser de diodo el cual es el sistema indirecto de 200^a 500 miliwatts y 0.2 a 0.5 segundos, la retina avascular debe tratarse con una distancia entre los disparos de no más de medio disparo. Las complicaciones son cataratas en el 1-2%

El rayo láser es aplicado directamente al tejido retiniano, y como no pasa a través de todo el grueso del ojo, produce menor destrucción de tejido e inflamación que la crioterapia. Es menos doloroso, lo que disminuye la necesidad de narcóticos o anestesia.

Un estudio multicéntrico y aleatorizado ETROP comparó la eficacia y seguridad de la ablación de la retina periférica temprana contra convencional para manejo de RP grave. La hipótesis era que como la mayoría de los problemas asociados con ROP ocurren en asociación con el desarrollo de enfermedad estadio III, el tratamiento temprano en casos seleccionados de RN menores de 1250g podría resultar en mejor agudeza visual. Los pacientes se aleatorizaron al grupo de tratamiento temprano si tenían RP preumbral con un riesgo mayor al 15% de problemas desfavorables. Los resultados de este estudio demostraron que la agudeza visual y los resultados estructurales a los 9 meses, fueron significativamente mejores en el grupo de tratamiento temprano.

Agentes farmacológicos que inhiban la angiogénesis sin destruir el tejido retiniano, podrían proveer de nuevas modalidades de tratamiento para RP como el identificar un agente que destruya selectivamente los vasos sanguíneos anormales sin afectar el proceso de vascularización normal de la retina inmadura.³⁴

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué factores de riesgo se asocian con el desarrollo de retinopatía del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Es una realidad que en los países en vías de desarrollo como México, hay muchos recién nacidos prematuros con peso muy bajo, los cuales son atendidos en centros hospitalarios que no cuentan con médicos especialistas (oftalmólogos) que realicen un tamizaje oftalmológico para determinar la presencia de Retinopatía, y por lo mismo es que muchos neonatos pasan desapercibidos y no son tratados adecuadamente , teniendo secuelas de la enfermedad (errores de refracción, anisometría, estrabismo, ambliopía, microoftalmía, catarata, glaucoma, desprendimiento de retina).

III. JUSTIFICACION

Es importante conocer los factores de riesgo y la frecuencia de la retinopatía del prematuro en nuestro medio, para así poder implementar estrategias dirigidas a la detección y tratamiento oportunos, así como establecer un seguimiento adecuado y disminuir las complicaciones a largo plazo.

IV. OBJETIVOS

1. Conocer los factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en un periodo de 4 años en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez
2. Conocer la frecuencia de retinopatía del prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VI. MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio longitudinal de cohorte, en el que se incluyeron los recién nacidos vivos con edad de gestación \leq a 35 semanas y con \leq a 2000g al nacimiento, que ingresaron al Departamento de Neonatología del Hospital de México Federico Gómez, de febrero del 2004 a abril 2008.

Para la exploración del fondo de ojo se utilizó el sistema de campo amplio RetCam 120 la cual es una cámara digital portátil de alta resolución del proceso que permite observar la retina con un ángulo de visión mayor al de la oftalmoscopia indirecta.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: RN \leq a 35 semanas de gestación, \leq a 2000 g de peso al nacer para análisis de frecuencia de retinopatía y RN \leq a 35 semanas de gestación, \leq a 2000 g de peso al nacer.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Falta de estudio oftalmológico, variables incompletas en expediente, muerte antes del diagnóstico definitivo de ROP ó no ROP.

Exploración de fondo de ojo. Se realizó por un oftalmólogo pediatra con el sistema RetCam 120 bajo criterios revisados de la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad recomendados por la Academia Americana de Pediatría (AAP)²³ modificados. La variable dependiente es retinopatía del prematuro.

Las variables independientes generales:

Sexo : masculino o femenino.

Edad de gestación al nacimiento: Establecida por Ballard modificado.

Edad al ingreso: en días

Peso al nacimiento: en gramos

Bajo peso al nacimiento: percentila menor 3 de peso al nacimiento según la curva de Babson y Benda actualizada por Fenton.

Reanimación al nacimiento, Calificación de Apgar <6 al minuto ó <3 a los 5 minutos.

Vía de nacimiento: Vaginal o Cesárea.

Complicaciones al nacimiento: trauma obstétrico, aspiración de meconio.

Nacimiento único o gemelar.

Calificación del SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) al ingreso.

Edad Materna: se clasificó en alto riesgo si es <18 años ó >35 años

Lugar de nacimiento: Distrito Federal, Estado de México o del Interior de la República.

Enfermedades previas al embarazo: Hipertensión arterial, diabetes mellitus u otras.

Adicciones maternas: tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías.

Numero de gestación: primigesta o multigesta.

Abortos previos

Patología materna durante el embarazo: Preeclampsia, diabetes, amenaza de aborto, polihidramnios, oligohidramnios, Infecciones de vías urinarias, cervicovaginitis, desprendimiento de placenta, placenta, rotura prematura de membranas >18 hrs.

Medicamentos prenatales: uteroinhibidores y esteroides prenatales (dexametasona, betametasona, hidrocortisona y número de dosis recibidas)

Complicaciones neurológicas: hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, crisis convulsivas, hidrocefalia, encefalopatía hipóxico-isquémica.

Complicaciones cardiológicas: Persistencia de conducto arterioso, tratamiento médico y quirúrgico del conducto arterioso, cardiopatías congénitas.

Ventilación mecánica: días totales

Administración de Oxígeno suplementario: días totales

Complicaciones respiratorias: Síndrome de dificultad respiratoria, aplicación de surfactante (tipo y dosis), displasia broncopulmonar, neumonía congénita, neumonía nosocomial, apneas, neumonía nosocomial.

Complicaciones infectológicas: sepsis con y sin microorganismo identificado

Antibioticoterapia (tipo y días) .meningitis, endocarditis, aislamiento de estafilococo coagulasa negativo, hongos.

Enterocolitis necrosante, eventos y grado máximo mayor a II.

Colestasis: cifra máxima de bilirrubina directa.

Alteraciones hidroelectrolíticas hipokalemia, hiperkalemia, hipocalcemia, hipercalcemia hipornatremia, hipernatremia hipermagnesemia, hipomagnesemia.

Complicaciones hematológicas: anemia, transfusión de eritrocitos trombocitosis, trombocitopenia.

Peso al egreso: percentila de peso al egreso menor 3 para la edad gestacional por medio de la curva de Babson y Benda.

Días de estancia en la UCIN y días de estancia intrahospitalaria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

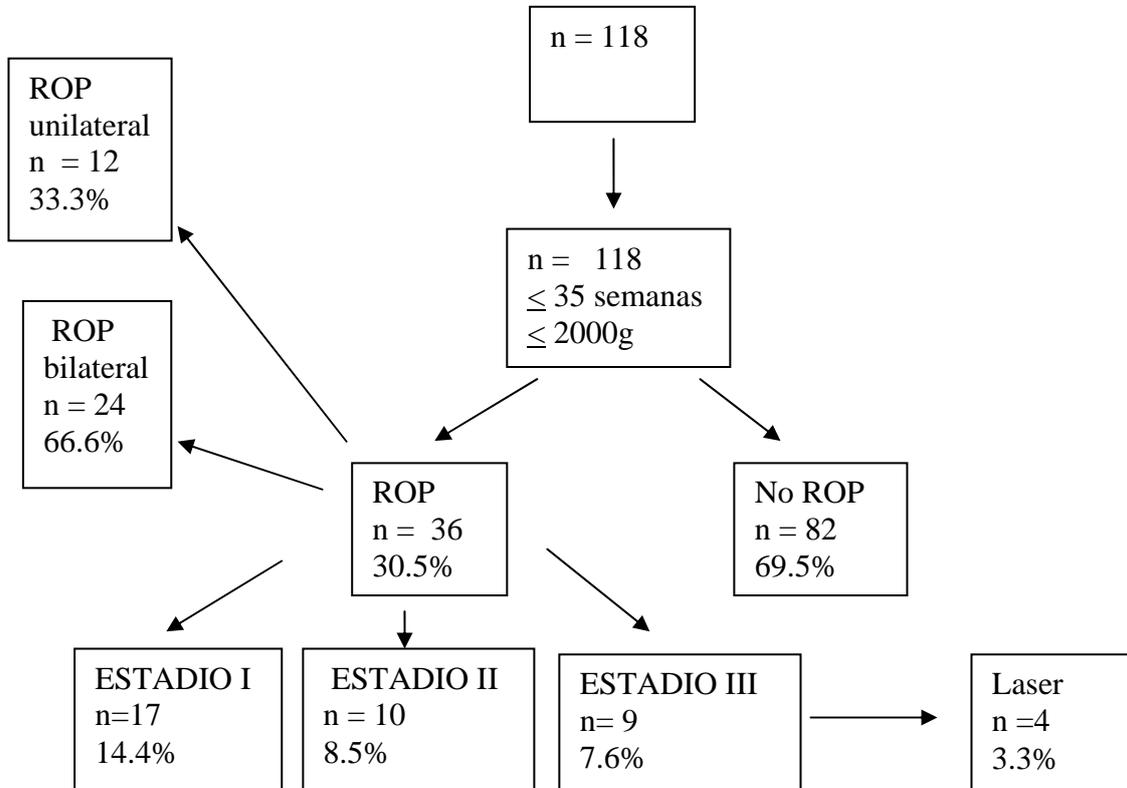
Se utilizaron los programas SPSS 12 y Excel. Análisis de frecuencias, comparación de medias con t de Student y análisis univariado y de regresión logística de factores de riesgo asociados a ROP (OR, IC95%). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

VII. RESULTADOS

De un total de 118 RN \leq de 2000 g y de \leq 35 semanas de edad de gestación elegibles se incluyeron 118 pacientes de los cuales se encontró que 36 presentaron ROP con un 30.5%, se encontró ROP unilateral 33.3% y 66.6% de forma bilateral, 9 presentaron estadio III (8%), ninguno se encontró en estadio IV y solo 4 pacientes requirieron tratamiento con láser (3.3%).

Figura 1.

FRECUENCIA DE ROP



Se encontraron 72 pacientes tuvieron peso menor a 1500g con una frecuencia de 61%.

El uso de esteroides prenatales fue de 59% y 78% de los pacientes requirió ventilación mecánica; el 63% presentó síndrome de dificultad respiratoria.

Se encontró que 81 pacientes desarrollaron displasia broncopulmonar con una frecuencia de 68%.

TABLA 1.**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN:****n = 118**

	N	%
Sexo masculino	66	55.9
Peso al nacimiento menor a 1500 g	72	61
Parto vaginal	55	46.6
Administración prenatal de esteroides	46	59
Síndrome de dificultad respiratoria	74	62.7
Encefalopatía hipóxico-isquémica	20	16.9
Ventilación mecánica	92	78
Hemorragia intraventricular grado III-IV	26	22
Leucomalacia periventricular	20	16.9
Enterocolitis necrosante	52	44.1
Persistencia del conducto arterioso	52	44.1
Displasia broncopulmonar	81	68.6
Defunción	10	8.5

El promedio \pm DE de la edad de gestación y el peso al nacer fue de 30.9 \pm 2.55 semanas y 1362 \pm 353.6g, respectivamente. Otras variables se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2. Características de la población. n=118

Variable	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango
EG al nacimiento	30.943	2.557	31.000	26-35
Edad al ingreso (d)	9.15	16.459	2.00	0-80
Peso al nac (g)	1362	353.575	1300	710-2000
Peso al ingreso (g)	1375	381.33	1397	730-3120
SNAP al ingreso	8.29	5.973	7.00	0-29
Días de VM	15.20	18.442	8.50	0-98

Días de O ₂	32.36	30.287	25.0	0-224
Num Transf.	4.06	4.047	3.00	0-25
Días en UCIN	39.51	30.828	35.0	0-214
Días EIH	65.20	38.797	56.5	13-280

EG.=Edad de gestación, PN. = peso al nacimiento, SNAP índice de gravedad para unidades de cuidados intensivos neonatales, VM.=ventilación mecánica, Num Transf. = número de transfusiones, UCIN unidad de cuidados intensivos neonatales, EIH.=estancia intrahospitalaria.

En el grupo ROP, la media de la edad de gestación y el peso al nacer fueron significativamente menores y la media de los días de oxígeno, días de ventilación mecánica, días de estancia intrahospitalaria y número de transfusiones fueron significativamente mayores, comparadas con el grupo sin ROP

TABLA 3. COMPARATIVA DE MEDIAS EN PREMATUROS CON y SIN RETINOPATIA

Variable	Retinopatía n = 16	No retinopatía n= 53	P
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad de gestación(sem)	29.9+/-2.7	31.4+/-2.3	.002
Peso al nacer (g)	1242.7+/-336.1	1415.7+/-350	.014
Días de ventilación	26 +/- 25.57	10.53+/-11.7	.000
Días de oxígeno	49.8 +/- 40.2	25+/-21.4	.002
Nº de transfusiones	6.59 +/- 5	3.01+/- 3	.000
Estancia hospitalaria (d)	88.3+/- 50.9	55.1+/- 26.9	.001

En el análisis univariado se encontraron los siguientes factores significativamente asociados a ROP: edad de gestación <28 semanas, peso al nacer <1000g, primera gestación, crisis convulsivas, administración de uteroinhibidores, el oxígeno suplementario por más de 14 días, entre 15 y 30

días y mas de 30 días , la presencia de displasia broncopulmonar, neumonía nosocomial y un número mayor a 2 de transfusiones.

TABLA 4. Análisis univariado de factores de riesgo. n=118

Variable	ROP n=36 n (%)	No ROP n=86 n (%)	OR (IC95%)	P
Masculino	20 (55%)	46 (53.4%)	0.978 (0.44-2.15)	1.000
Edad de gestación < 28 sem	10 (27.7%)	5 (5.81%)	5.923 (1.85-18.93)	.002
E G 28-32sdg	19(52.7)	52 (60.4%)	OR 0.645 (0.292-1.426)	.311
EG > de 32 sdg	7 (19.4%)	24 (27.9%)	OR (0.564-1.560)	.416
edad al ingreso >7 días	13 (36.1)	18 (20.9%)	OR 2.010 (0.852-4.739)	.118
P N.<1000g	9 (25%)	6 (6.9%)	OR 4.222 (1.374-12.97)	.014
P N .1000-1500g	21 (58.3%)	38 (44.1%)	OR 1.621 (0.734-3.579)	.318
Reanimación al nacer	14(38.8%)	21 (24.4%)	OR 1.841 (0.794-4.267)	.188
Apgar 1 min ≤ 6	9 (25%)	19 (22%)	OR1.023 (0.406-2.578)	1.000
Parto vaginal	19 (52.7)	36 (41.8%)	OR 1.428 (0.650-3.135)	.426
SNAP > 20	2 (5.5%)	2 (2.32%)	OR 2.375 (0.320-17.6)	0.584
Enfermedades previas al embarazo	7 (19.4%)	14 (16.2%)	OR 1.172 (0.429-3.206)	0.796
Primera gesta	21 (58.3%)	28 (77.7%)	OR 2.700 (1.208-6.037)	0.016
RPM ≥ 18 hrs	9 (25%)	9 (10.4%)	OR 2.704 (0.971-7.52)	0.92
Administración de uteroinhibidores	9 (25%)	6 (6.9%)	OR 4.222 (1.374-12.97)	0.014
Administración de EPN	13 (36.1%)	33 (38.2%)	OR 0.8222 (0.365-1.851)	0.686
HIV	18 (50%)	29 (33.7%)	OR 1.828 (0.825-4.046)	0.156
LPV	3 (8.3%)	5 (5.8%)	OR 1.400 (0.316-6.201)	0.698

Variable	ROP	No ROP	OR IC(95%)	P
Crisis convulsivas	11(30.5%)	7 (8.1%)	OR 4.714 (1.649-13.474)	0.004
Insuficiencia cardiaca	3 (8.3%)	6 (6.9%)	OR 1.152 (0.271-4.884)	1.000
PCA	20 (55.5%)	30 (34.8%)	OR 2.167 (0.977-4.804)	0.069
V M	31 (86.1%)	61 (70.9%)	OR2.134 (1.32-6.203)	0.228
V M por más de 14 días	21 (58.3%)	24 (27.9%)	OR 3.325 (1.47-7.522)	0.004
O ₂ de 15 a 30 días	4 (11.1%)	27 (31.3%)	OR 0.250 (0.080-0.780)	0.013
O ₂ más de 30 días	26 (72.2%)	27 (31.1%)	OR 5.200 (2.193-12.329)	0.000
síndrome de dificultad respiratoria	26 (72.2%)	48 (55.8%)	OR 1.842 (0.786-4.315)	0.215
DBP	32 (88.8%)	49 (56.9%)	OR 5.388 (1.742-16.66)	0.002
Neumonía nosocomial	18 (50%)	19 (22.%)	OR 3.316 (1.444-7.609)	0.005
Anemia	35 (97.2%)	74 (86%)	OR 3.311 (0.392-27-96)	0.432
Enterocolitis necrosante	16 (44.4%)	36 (41.8%)	OR 1.000 (0.454-2-204)	1.000
Hiperbilirrubinemia	25 (69.4%)	66 (76.7%)	OR 0.482 (0.193-1.203)	0.144
Hipernatremia	12 (33.3%)	15 (17.4%)	OR 2.167 (0.888-5.286)	0.100
Trombocitosis	9 (25%)	14 (16.2%)	OR 1.476 (0.570-3.823)	0.458
Hiperglucemia	16 (44.4%)	26 (30.2%)	OR 1.662 (0.741-3.723)	0.296
Insuficiencia renal	13 (36.1%)	23 (26.7%)	OR 1.362 (0.586-3.162)	0.517
Más de 2 transfusiones	28 (77.7%)	36 (41.8%)	OR 5.833 (2.179-15.615)	0.000

EG= edad de gestación, PN= Peso al nacimiento RPM= rotura prematura de membranas, EPN= esteroides prenatales, HIV = hemorragia intraventricular, LPV= leucomalacia periventricular, PCA= persistencia del conducto arterioso, VM = ventilación mecánica, SNAP. Score for Neonatal Acute Physiology.

En el análisis multivariado la única variable significativamente asociada a la retinopatía del prematuro fue primigesta .

**Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo para ROP
n=118**

	OR IC 95%	P
Edad de gestación <28 semanas	2.422 (0.115-1.655)	0.251
Peso al nacimiento <1000g	1.000 (0.001-0.001)	0.767
Primigesta	3.285 (0.65-1.728)	0.027
Crisis convulsivas	3.520 (0.567-1.949)	0.69
Ventilación Mecánica >14 días	1.737 (0.07-1.174)	0.374
oxigeno 15 a 30 días	0.520 (0.26-1.568)	0.474
Oxigeno >30 días	1.694 (0.259-1.313)	0.503
Transfusiones >2	2.109 (0.06-1.432)	0.276
Neumonía nosocomial	1.640 (0.065-1.055)	0.377

DISCUSIÓN

El presente estudio contribuye al conocimiento de la frecuencia características de ROP y los factores de riesgo en nuestro medio. Esto es muy importante actualmente porque una parece haber una nueva epidemia de ROP secundaria al incremento de supervivencia de recién nacidos pretérmino.

La incidencia de ROP en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue de 30.5% en pacientes menores de 35 semanas de gestación y 2000g de peso al nacimiento, con presencia de un 8% con estadio III y 3% requirió tratamiento con láser. La incidencia de ROP en nuestro estudio se acerca a la de países desarrollados en donde se reportan frecuencias que van del 10 al 34% en Singapur, Suecia y Dinamarca.^{4,5,6} Estos estudios están realizados en prematuros con peso al nacer menor o igual a 1500g por lo que la comparación no es tan apropiada. Hernandez Hurtado en España⁵ reporta una incidencia de 13.2% en un grupo de 303 prematuros de mas y menos de 1500g de peso al nacer, cifra menor que la nuestra. En países en desarrollo se reportan cifras que van del 22 al 72% en Chile, India y Kuwait^{3,35,10.} pero, nuevamente, fueron realizados en el grupo de menores de 1500g.

En cuanto a incidencias en México, se reporta un 58% en el Centro Médico 20 de Noviembre en donde estudiaron 170 prematuros menores a 35 semanas de edad de gestación y peso menor a 1500g³⁶

En un estudio en el Hospital Dr. Ignacio Morones Prieto en la ciudad de Monterrey México se encontró una incidencia de ROP del 22% en prematuros menores o igual a 2000g.¹¹ Como se puede ver hay gran variación en los distintos centros hospitalarios del país. México tiene 105 millones de habitantes en donde solo se realiza detección y/o tratamiento de ROP en 26 unidades

(21%) de las 122 unidades de cuidado intensivo neonatal en 10 ciudades.¹² Los cuidados neonatales son muy variables en estas unidades y es probable que ello explique las diferencias encontradas.

Aunque la frecuencia general de ROP encontrada en nuestro estudio es un poco elevada, los estadios graves (III ó mas) solo se encontraron en el 8% de los casos, menor a los reportes en centros hospitalarios de México en donde se reportan cifras de 11 y 12 %.^{11,36} y mucho menor que en países como Suecia y Singapur^{4,38} con cifras de ROP III ó mas del 18 y 27% respectivamente en menores de 1500g.

La necesidad de láser en este estudio fue del 3%, menor a la reportada en otros estudios de México^{11,36} y algunos países desarrollados^{37, 4} con cifras que van del 5 al 27%, e igual a la reportada por Rodríguez Hurtado⁵ en Granada (3%), en donde estudiaron una población muy semejante a la nuestra

En el análisis univariado de factores de riesgo se encontró que la edad de gestación menor a 28 semanas y peso al nacer menor a 1000g estuvieron asociados significativamente a ROP. Varios estudios han reportado hallazgos similares⁹ También se encontró asociación significativa de otros factores como primigesta, administración de uteroinhibidores, y crisis convulsivas factores que no han sido previamente reportados en la literatura Es difícil explicar la asociación del factor primigesta y administración de uteroinhibidores, pero en relación a las crisis convulsivas este factor puede estar asociado con hipoxia, la que a su vez ha sido asociada con ROP.⁹ Otros factores asociados fueron ventilación mecánica mayor a 14 días oxígeno mayor a 30 días, neumonía nosocomial y necesidad de más de dos transfusiones.

El oxígeno suplementario aumentó cinco veces el riesgo de ROP

McColm y col³⁹ en un estudio en ratas en un medio ambiente con una media de oxígeno inspirado alto 24%, normal 21% y bajo 17% por 14 días, demostraron que los animales con oxígeno alto tenían retardado el desarrollo vascular de la retina y aquellos con oxígeno bajo 17% no tenían diferencias notorias en la retina comparados con el grupo control criados a medio ambiente.

En el estudio de Chow con un estricto manejo del oxígeno se disminuyó la frecuencia de retinopatía grave del 12.5% a 2.5% y también se disminuyó la necesidad de láser de un 4.4% a un 1.3% esto nos muestra la importancia de un estricto monitoreo y manejo del oxígeno en los neonatos.¹⁰

Se realizó un estudio en tres unidades de cuidados intensivos para demostrar si manteniendo niveles de oxígeno entre SaO₂ 83% y 93% se disminuía la incidencia de ROP se encontró una disminución en cada centro del 7.3% a 1.3%.²³

Algunos estudios en ratas demuestran que los episodios repetitivos de hiperoxia e hipoxia alternantes, así como la variación en el rango de pO₂, producen una enfermedad vascular retiniana de mayor gravedad, probablemente por incremento en la producción de VEGF⁴⁰.

La ventilación mecánica también se asoció a ROP en este estudio

En el estudio de Aldo Bancalari se encontró que los pacientes con ROP tuvieron más días de oxigenoterapia, ventilación mecánica y episodios de hiperoxemia (PaO₂ >80mmHg) .⁴¹

Con respecto a las transfusiones sanguíneas en nuestro estudio los pacientes que se transfundieron más de 2 ocasiones tuvieron mayor riesgo de ROP

Se ha sugerido en muchas investigaciones un rol potencial de las transfusiones sanguíneas para la patogénesis de la ROP. Las transfusiones sanguíneas frecuentes y un nivel de hematocrito alto pueden incrementar el estrés oxidativo en la vasculatura retinal en desarrollo y producir retinopatía. La hemoglobina es un factor mayor en el envío de oxígeno a los tejidos y representa un estrés oxidativo. El estudio de Steven E. Brooks se concluyó que las políticas de transfusión por sí mismas no son un factor mayor para el riesgo del desarrollo de la retinopatía del prematuro.⁴²

Las transfusiones sanguíneas son frecuentes en los prematuros y se ha visto que tienen una incrementada incidencia en la retinopatía y esto tendría ser propuesto como causal aunque pequeños estudios controlados no apoyan¹².

En el estudio de Osvaldo González y cols se encontró como factor de riesgo a la transfusión sanguínea.^{43,44} En el estudio de Bancalari se menciona la transfusión sanguínea y aumento de la hemoglobina de adulto como un factor de riesgo asociado no demostrado.⁴⁵ En un estudio en Kuwait realizado se encontró que las transfusiones sanguíneas tiene una fuerte relación con el desarrollo de la ROP⁴³

Los factores de riesgo reportados en la literatura como sepsis por *Cándida*^{27,46}, apgar bajo⁸, y hemorragia intraventricular^{47,48} síndrome de dificultad respiratoria⁴⁸, el uso de aminas⁴⁸, sepsis⁴⁸ choque, persistencia del conducto arterioso⁴⁸, entre otros no tuvieron significancia estadística en este estudio. La Neumonía nosocomial se encontró con asociación significativa en este estudio,

lo cuál puede estar asociado a que estos pacientes por lo general se encuentran con una dependencia al ventilador y cursan con larga dependencia al oxígeno. También podría asociarse con el proceso infeccioso y la liberación de factores proinflamatorios y radicales libres que afecten la angiogénesis normal de la retina, así como también a la necesidad de mayores cantidades de oxígeno.

Después del análisis multivariado, solo el factor primigesta resultó asociado a ROP de manera independiente. Este factor como ya mencionamos previamente, no ha sido reportado en la literatura hasta la fecha en asociación con ROP. Se requieren de más estudios y con mayor cantidad de pacientes para corroborar este hallazgo cuya explicación es difícil en este momento.

Conclusiones

1. La frecuencia general encontrada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez estudio es un poco elevada, pero la incidencia de retinopatía grave y necesidad de láser fueron bajas.
2. Los factores de riesgo asociados fueron la edad gestacional menor 28 semanas, el peso al nacimiento menor a 1000g, primigesta, la administración de esteroides prenatales, las crisis convulsivas, ventilación mecánica por más de 14 días , el oxígeno por más de 30 días , neumonía nosocomial, y más de 2 transfusiones . Después del análisis multivariado, solo el factor primigesta tuvo significancia estadística.
3. En nuestro medio, creemos apropiado continuar con el tamizaje oftalmológico a todos los neonatos con ≤ 35 semanas de edad gestacional y ≤ 2000 g para evitar las complicaciones y secuelas de la retinopatía del prematuro.
4. Es necesario establecer una red nacional de prevención y tamizaje de los pacientes con riesgo de desarrollo de esta enfermedad, para reducir los índices de ceguera y secuelas secundarias a esta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. Pediatrics 2000; 105: 1036-40. Pediatrics 2000; 105: 295-310.
2. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candi
- 3 .Mazen Al Essa. Rate of and Risk Factors Associated with Retinopathy of prematurity: A Prospective Study from Kuwait .Med Principles Pract 1999;8:115-118
4. Anand Vinekar. Retinopathy of Prematurity in Asian Indian Babies Weighing Greater than thirty Karen Center in a Developing Country . Ophthalmological Society of all India. 2007 Vol 55 : 331-336
5. Rodriguez –Hurtado .Despistaje de la Retinopatía del Prematuro .Nuestra Experiencia sobre los limites del peso al nacer, edad gestacional y otros factores de riesgo. Sociedad Española de Oftamología 2006.
6. Lily C Chow, Kenneth W Wight, Augusto Sola. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Pediatrics Vol III No2 Febrero 2003 : 339-345.
7. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence risk factor of retinopathy of prematurity among Very Low Birth Weight Infants in Singapore.

8. Darlow B, Hutchinson JL, Henderson – Smart D, Donoghue DA, Simpson J and Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005; 115: 990-5.
9. A Sola L Chow M Rogido. Retinopathy of and oxygen therapy A Changing relationship. *Anales Pediatría* 2005 , vol 62 46-63.
10. Rodrigo Salas, Cecilia Silva .Plan de pesquisa y tratamiento de la retinopatía del prematuro: Experiencia modelo en Hospital Barros Luco Chile ,*Revista Chilena de Pediatría* 2004;75(6):530-535.
11. Roberto Flores , Miguel Hernandez Ricardo Hernández. Screening for Retinopathy of Prematurity :Results of a 7 years Study of Underweight Newborns *Archives of Medical research*; 38 2007:440-443.
- 12 Luz Consuelo Zepeda, Jose Alfonso Padilla. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in México : Need for effective programs . *Journal of AAPOS* 2008 ;12: 225-226
13. Andrea Zin. The Increasing Problem of Retinopathy of Prematurity .*Community Eye Health Journal* 2001;40 (14):58-62.
14. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *ARCH Ophthalmol* .vol 123 .July 2005; 991-999. prematurity

15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trail of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity: Preliminary results Pediatrics Vol 81 Numero 5 May 1988 ;697-706.
16. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings from Early Treatment for Retinopathy of prematurity Study. Pediatrics 2005;5:18-25.
17. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of Efficacy of Light reduction in preventing retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1998;338:1572-1576.
18. Lineamiento Técnico 2007 de la SSA y del grupo ROP México.
19. Phelps DL. Retinopathy of prematurity. History, classification, and pathophysiology. NeoReviews 2001; 2 153
20. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. Journal of Perinatology 2006: 1-5
21. Erti T, Gyarmati J, Gaal V, Szabó. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Biol Neonate 2006; 89: 56-9.
22. Phelps Retinopathy of prematurity clinical trials Neoreviews 2001; 2: 167-173
23. Chow LC, Wright KW, Sola A and the CSMC Oxygen Administration Study Group. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? Pediatrics 2003; 111: 339-45.

24. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326: 1078-80.
25. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P and E Hey. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* 2001; 84: 106-10.
26. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata H, Nakayama H, Kinukawa N et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res* 2001; 50: 732-6.
27. M.F. Haroon Parupia, Ramasubbareddy Dhanireddy . 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 *journal of Perinatology* 2001; 21:242-247.
28. Wright K, Sami D, Thompson L, Ramanathan R, Joseph R and Farzavandi S. A Physiologic reduced oxygen protocol decreases the Incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006; 104: 78–84.
- 29 Earl A, Palmer MD. The factor of time the retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 500-6.
30. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK Population based study of severe retinopathy of prematurity: screening treatment and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90:240-4.
31. Allegaert K, De Coen, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability the EpiBel study. *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88: 239

32. American Academy of Pediatrics Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-6.
33. Antonio L. Villalobos, Gerardo F. Nava; Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro, revista Mexicana de pediatría , Vol 72 Num 5 Sept – Oct 2005 ;pp 221-225.
34. Richard A. Saunders. The Future of Screening for Retinopathy of Prematurity. *Journal of AAPOS* 2002; 6:61-63.
35. Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R . Retinopathy of prematurity Risk factors *Indian J .Pediatrics* 2004;71 (10):887-892.
36. E Larsson , B Carle Incidence of ROP in two consecutive Swedish population Based studies *J. Ophthalmol* 2002; 86:1122-1126. Luis Orozco, Iván Ruiz, Andrés Lambarri. Prevalencia de retinopatía del prematuro .12 años de detección en el Centro Médico 20 de Noviembre Cir Ciruj 2006;74:3-9.
37. María Josefa Toledo. Retinopatía del prematuro. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra – 164.-Dic 2006 ;17-19.*
38. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 - June 2001; issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29: 404-21.
39. McColm JR, Cunningham S, Wade J, Sedowofia K, Gellen B, Sharma T et al. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2004; 55: 107-13

40. Ashima Madan y William Good. Retinopathy of prematurity in Avery's Diseases of the Newborn. 8ª edición. 2005. Elsevier Saunders. 101: 1539-1555.
41. Aldo Bancalari, Raul Gonzalez ,Claudio Vasquez ,Ivonne Pradenas.Retinoaptía del prematuro: Incidencia y factores asociados.Rev.Chil.Pediatr V71, N2 Mar 2000
42. Steven E. Brooks ,Dennis M. Marcus .The Effect of Blood Transfusion Protocol on Retinopathy of Prematurity A Prospective ,Randomizad Study.Pediatrics Vol 104 No 3 September 1999.
43. Mazen Al Essa .Threshold stage of Retinopathy of prematurity : Maternal and neonatal risk factors. Annals of Saudi medicine; Vol 20 , Num2, 2000:129-131.
44. Osvaldo Gonzalez Urquidi, Incidencia de retinopatía del prematuro en el Hospital Gea Gonzalez .Ref Mex Oftalmol ;enero 2004 :78(1) :1-4.
45. Eduardo Bancalari .Retinopatía del prematuro :Epidemiología y patogénesis;Jornadas Retinopatía del prematuro 10 Agosto.
46. M.Gary Karlowics, Meter J.Giannone. Does Candidemia Predicts Threhold Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight \leq 1000g Neonates.Pediatrics Marzi 30 1999
47. Padmani Karna, Jyotsna Muttineni. Retinopathy of Prematurity and Risk Factors: a prospective cohort study; BMC Pediatrics, 2005, 5:18.

48. Antonio Lavalle, Gerardo Flores, Marisol Solares. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. Revista Mexicana de Pediatría Vol 72 ;Num 5 Oct 2005: 221-225.