



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RETINOPATÍA DEL
PREMATURO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO DE BAJO PESO AL
NACER EN LA UNIDAD DE ALTO RIESGO NEONATAL DEL INSTITUTO
AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES ENTRE
ABRIL 2015 Y ABRIL 2018.**

www.digital.ula.ve

AUTOR: Dr. Ruiz Arismendi Wendell Alfredo

TUTOR: Dra. Rujano Belkis

ASESOR BIOESTADÍSTICO: Lic. Salcedo Francisco

Mérida-Venezuela 2018

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RETINOPATÍA DEL
PREMATURO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO DE BAJO PESO AL
NACER EN LA UNIDAD DE ALTO RIESGO NEONATAL DEL INSTITUTO
AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES ENTRE
ABRIL 2015 Y ABRIL 2018.**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL
MÉDICO CIRUJANO: *WENDELL ALFREDO RUIZ ARISMENDI*,
C.I: V-19.219,146, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO
DE *PEDIATRA PUERICULTOR*.

AUTOR: Dr. Ruiz Wendell, Residente de III año de Puericultura y Pediatría de la Universidad de los Andes (ULA). Médico Cirujano egresado de la Universidad de Carabobo, Carabobo, Venezuela.

TUTOR: Dra. Rujano Belkis. Especialista en Puericultura y Pediatría. Sub-especialista en Neonatología. Adjunto de la Unidad Docente Asistencial de Puericultura y Pediatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela.

ASESOR ESTADÍSTICO: Lic. Salcedo Francisco. Coordinador del Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.....	1
Justificación del problema.....	3
Antecedentes.....	4
Marco teórico.....	12
Objetivo general y específicos.....	21
MARCO METODOLÓGICO.....	22
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	43
RECOMENDACIONES.....	45
ANEXO.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	49

RESUMEN

Introducción: La retinopatía del prematuro (ROP) es una vitreorretinopatía fibro y vasoproliferativa que afecta a los vasos retinianos en desarrollo de los prematuros con bajo peso al nacer y es causa importante de ceguera en niños.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre abril 2015 y abril 2018.

Metodología: observacional, descriptivo, retrospectivo, de casos y controles que se llevó a cabo en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes de abril 2015 a abril 2018. Como muestra los RNPT con edad gestacional ≤ 36 semanas de gestación y peso al nacer < 2000 gr, valorados por el servicio de oftalmología del IAHULA.

Resultados: con una muestra de 60 pacientes, 30 RNPT con ROP y 30 los casos controles, se observó predominio del sexo masculino en el grupo con ROP en un 63,3%, el peso al nacer con mayor relación con la patología fue de muy bajo peso al nacer en un 63,3%. Los pacientes afectados se encontraban entre las 30 y 33 semanas de edad gestacional. Se encontró que los factores de riesgo asociados al desarrollo de ROP fueron oxigenoterapia, administración de concentrado globular, sepsis y

episodios de apnea, todos con significancia estadística ($p=0,05$). Se observó que el 73,3% de los RNPT se encontraban en estadio 2 de ROP y el 80% en zona II.

Conclusiones: el peso al nacer y la edad gestacional están estrechamente relacionadas con la aparición de ROP, así como el uso de oxigenoterapia, administración de concentrado globular, sepsis y episodios de apnea.

Palabras claves: retinopatía del prematuro, factores de riesgo.

www.bdigital.ula.ve

ABSTRACT

Introduction: Retinopathy of prematurity (ROP) is a fibro and vasoproliferative vitreoretinopathy that affects the developing retinal vessels of premature infants with low birth weight and is an important cause of blindness in children.

Objective: To determine the risk factors associated with retinopathy of prematurity in preterm low birth weight infants in the High Neonatal Risk Unit at the Autonomous University Hospital of the Andes between April 2015 and April 2018.

Methodology: observational, descriptive, retrospective, of cases and controls that was carried out in the High Neonatal Risk Unit of the Autonomous University Hospital of the Andes from April 2015 to April 2018. As shown by the RNPT with gestational age ≤ 36 weeks of pregnancy and birth weight < 2000 gr, assessed by the ophthalmology service of the IAHULA.

Results: with a sample of 60 patients, 30 RNPT with ROP and 30 control cases, a predominance of males was observed in the group with ROP in 63.3%, the birth weight with the most relationship with the pathology was very high low birth weight by 63.3%. Affected patients were between 30 and 33 weeks of gestational age. It was found that the risk factors associated with the development of ROP were oxygen therapy, administration of globular concentrate, sepsis and episodes of apnea, all with

statistical significance ($p = 0.05$). It was observed that 73.3% of the RNPT were in stage 2 of ROP and 80% in zone II.

Conclusions: Birth weight and gestational age are closely related to the appearance of ROP, as well as the use of oxygen therapy, administration of globular concentrate, sepsis and episodes of apnea.

Key words: retinopathy of prematurity, risk factors.

www.bdigital.ula.ve

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una vitreoretinopatía fibro y vasoproliferativa que afecta a los vasos retinianos en desarrollo de los prematuros con bajo peso al nacer, y que puede dejar una serie de secuelas que va desde la miopía, hasta la ceguera por desprendimiento de la retina.^{1,2,3}

Cuando se produce un nacimiento prematuro, el proceso de vasculogénesis normal de la retina puede alterarse. Una multiplicidad de factores puede provocar, primero una detención, y luego un crecimiento anormal de los vasos retíales, y producir así la ROP⁴ Esta enfermedad fue descrita por *Terry* en 1942⁵ que la denominó fibroplasiaretrolental⁶ y no es hasta los años de la década de 1980, que se le denomina retinopatía del prematuro.^{6,7}

El desarrollo vascular de la retina se produce a partir de las 16 semanas de gestación, desde un tallo mesenquimático del nervio óptico hacia la periferia, y va progresando mes a mes. Como el nervio óptico no está ubicado en el centro del ojo, sino hacia la zona nasal, de ese lado se completa la vascularización aproximadamente a las 38 semanas de gestación, no así en el lado temporal, que se completa poco después del

nacimiento a término⁸. Por tal motivo, cuanto más prematuros son los recién nacidos, más incipiente será el desarrollo vascular, y mayor superficie de retina queda por revascularizar⁵ de modo que la vascularización queda detenida con el parto, y se forman derivaciones arteriovenosas en el límite de la zona vascular con la avascular, que forman membranas fibrovasculares que conducen a un desprendimiento total o parcial de la retina⁸.

Esta patología se suele presentar en dos fases: I o aguda y II de proliferación tardía o crónica. Cuando se produce un nacimiento prematuro, el proceso de vasculogénesis, que es el proceso de formación normal de los vasos de la retina, puede alterarse, dado que cambia el ambiente intrauterino de relativa hipoxia y niveles fisiológicos del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), a un ambiente de relativa hiperoxia y bajos en VEGF. La formación de los vasos de la retina se detiene produciéndose una zona demarcada entre retina vascular y avascular (Fase I: 22-30 semanas de gestación). Como el ojo sigue creciendo sin un crecimiento de los vasos de la retina, se produce hipoxia y aumento de los niveles de VEGF lo cual estimula la angiogénesis (vascularización anormal) entre la retina vascular y avascular (Fase II: 31-45 semanas). En etapas posteriores, estos vasos de neoformación pueden traccionar y desprender la retina y conducir a la ceguera.^{9, 10,11}

Con los avances de la neonatología ha aumentado la supervivencia de los pacientes prematuros, y con ello la mayor incidencia de retinopatía del prematuro, causa

importante de ceguera en niños, convirtiéndose en un problema de salud importante. Es partiendo de esta premisa que se vuelve necesaria la identificación y estudio de los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro.

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Con la mayor supervivencia de los nacidos con bajo peso, la incidencia de ROP se ha ido incrementando con el paso de las décadas. El aumento del rango de supervivencia de los prematuros en los últimos 40 años, ha significado un incremento del número de pacientes con cambios retinianos causados por ROP. La retinopatía del prematuro es la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos en recién nacidos pretérmino.⁹ En la actualidad, se estima que hay aproximadamente 60.000 niños ciegos en el mundo como resultado de la retinopatía del prematuro. La mitad de esos casos viven en Latinoamérica.⁴ En los países desarrollados la ROP afecta a los niños menores de 1000 g de peso al nacer y con muy baja edad gestacional (EG).¹² La incidencia de ROP varía de 21.7 hasta 71.2% en los países desarrollados.¹³ En los países en vías de desarrollo la enfermedad se presenta con características diferentes: afecta hasta el 34% de prematuros con menos de 1500 g de peso al nacer, y se encuentra además en niños con mayor peso y edad al nacer.¹² Según el Instituto Nacional de Estadística de Venezuela, para el 2009 se estimó 9212,5 años de ceguera.

Con un porcentaje de ROP Umbral de 10%, que equivale a 250 nacidos pre-términos con ROP, de los cuales 50% no recibieron tratamiento¹⁴.

El estudio e identificación de los factores de riesgo asociados a la ROP en recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer sería una herramienta de utilidad en las unidades de cuidados especiales neonatales, donde cada día se ve el aumento de la población de recién nacidos con edad gestacional menor de 36 semanas y de esta manera instruir en el uso correcto de las herramientas de ayuda para la sobrevivencia de estos pacientes, se beneficia a los involucrados directos y a sus familiares, al evitar que los niños lleguen a la ceguera con las consecuencias que dicha situación representa, y a las instituciones de salud, ya que se evitarían los gastos del tratamiento que implican las complicaciones.

ANTECEDENTES

Crespo et al en Cuba en el periodo 2001 – 2007, Hospital Abel Santamaría Cuadrado, Servicio de neonatología en la ciudad Pinar del Río. Estudio observacional, longitudinal y descriptivo estudiando a los 48 neonatos que ingresaron a UCI y que se les detectó algún grado de retinopatía de la prematuridad en el examen oftalmológico, las variables que se analizaron son: edad gestacional, peso al nacer, sexo, crecimiento intrauterino, antecedentes maternos, vía del nacimiento, necesidad

y tiempo de ventilación, necesidad de oxigenación y morbilidad neonatal. Tanto la incidencia como la gravedad de la retinopatía aumentan al disminuir la edad gestacional y el peso al nacer. Se concluyó que la retinopatía del prematuro es una enfermedad multifactorial en el cual el factor más frecuente es el bajo de peso al nacer y la corta edad gestacional. ¹⁵

Giraldo et al en el 2008 describieron las características clínicas y demográficas y los factores de riesgo de neonatos con retinopatía de la prematuridad (ROP), detectados en el programa de tamización de la Clínica Universitaria Bolivariana, en la ciudad de Medellín, Colombia. La prevalencia global de ROP fue del 18,2% (197 neonatos), con EG media de 29,53 semanas y el peso al nacer medio de 1.230 gramos. En menores de 1.250 gramos dicha prevalencia fue del 40%. Los factores de riesgo más frecuentes fueron: la enfermedad de membrana hialina, la sepsis ($p = 0,00$) y la preeclampsia; 125 de los 197 niños (63,5%) recibieron terapia con oxígeno ($p = 0,00$).¹⁶

Sánchez et al en el Hospital General O'Horán, servicio de neonatología en la ciudad de Yucatán en el año 2008. Estudio prospectivo y longitudinal en neonatos de bajo peso y edad gestacional corta, se evaluó separándolos en dos grupos, unos los que tuvieron apoyo ventilatorio y los otros no, luego de 4 semanas se le realizó un fondo de ojo obteniendo como resultado que el 30% presento retinopatía y la gran mayoría

de los afectados eran de grado I, es así como se concluye que la incidencia era mayor a comparación de otros estudios previos.¹⁷

Hernández et al en el 2008 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Servicio de neonatología en la Ciudad de Murcia, España, realizó un estudio retrospectivo de todos los prematuros nacidos en la región de Murcia, que fueron divididos en: Recién nacidos pre término con edad gestacional menos de 32 semanas (EG) o RN pretérmino con bajo peso y la incidencia fue que el 32 % llegaron hacer retinopatía de los cuales la mitad fue grave, la mayor parte de la incidencia se encontraba en los neonatos con < 29 semanas.¹⁸

www.bdigital.ula.ve

Portillo et al encontraron que la ROP tiene una prevalencia en países en vías de desarrollo del 21.7 al 71%. Se caracterizó a los niños menores de 1 año con diagnóstico de ROP en las consultas externas de los Hospitales de Guatemala. La población fue de 372 niños evaluados, 131 pretérmino presentó ROP, de éstos; la edad gestacional más frecuente fue de 33-34 semanas con 75 casos; 86 tenían un PAN de 1,000 a 1,250 g y 124 presentaron antecedente de oxigenoterapia. La prevalencia de ROP fue del 35%, el 95% presentaba antecedente de oxigenoterapia, y el grado II fue predominante (34%) en ambos ojos.¹⁹

Cambas et al en Argentina, en el 2008, analizó 584 historias clínicas de neonatos de menos de 36 semanas de gestación, de menos de 2000 g de peso al nacer, y todos

aquellos que estuvieron expuestos a oxigenoterapia o que hubieran presentado sepsis o síndrome de distress respiratorio (SDR), atendidos en el Hospital José Ramón Vidal por el Servicio de Oftalmología desde enero del año 1997 a enero de 2001. De los 584 pacientes examinados, se encontró que 26,4% desarrollaron la ROP. Con respecto al peso al nacer y la edad gestacional ambas variables están relacionadas con la presencia de la enfermedad. El análisis estadístico de los factores de riesgo, demostró ser significativo para la oxigenoterapia y la sepsis ($p < 0,05$). La enfermedad evolucionó con un 83,8 por ciento de remisión espontánea.²⁰

Zimmermann M, en el Hospital General San Juan de Dios de la ciudad capital de Guatemala, Servicio de oftalmología en el 2009. Se evaluaron 74 pacientes, 40 de sexo femenino y 32 del masculino de corta edad gestacional y bajo peso. Se encontraron factores de riesgo asociados (ventilación mecánica prolongada, transfusiones, sepsis, oxígeno suplementario y otros) en 56 pacientes. Se encontraron 18 (24.32%) pacientes con retinopatía del prematuro, los cuales desarrollaron otras enfermedades también encontró relación estadísticamente significativa entre la edad gestacional menor de 34 semanas, el peso al nacimiento menor a 1500 gramos y la presencia de retinopatía por lo tanto el estudio de las características encontradas sugieren actualmente evaluar todos los pacientes con menos de 37 semanas de gestación y/o peso menor a 2000 gramos al nacimiento y elaborar rigurosos protocolos para el uso del oxígeno inhalado.²¹

Cervantes en México en el 2009, en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Servicio de neonatología realizó un estudio retrospectivo y comparativo donde se usan dos grupos uno de los que presenta retinopatía y los otros no. A estos dos grupos se evaluaron ciertas variables que fueron: peso al nacer, edad gestacional, exposición a oxígeno, nutrición parenteral, antibióticos, transfusión de eritrocitos y morbilidad que presentaron, de los cuales el peso y la edad gestacional no hubo cambio alguno en cuanto a la literatura pero en el caso del uso antibióticos, transfusión de paquete globular, nutrición parenteral y sepsis, son las variables que nos indica que estas características producen mayor riesgo.²²

Darlow en el 2009 identificó los factores de riesgo prenatales y perinatales en la aparición de retinopatía de la prematuridad en sus formas más severas por medio de un diseño prospectivo en neonatos prematuros y de bajo peso al nacer en 203 pacientes en quienes la frecuencia de retinopatía fue observada en el 9.6% de casos encontrando como condiciones asociadas a esta complicación: la edad gestacional menor a 25 semanas ($p < 0.01$); el peso extremadamente bajo al nacer ($p < 0.01$) y el retardo de crecimiento intrauterino ($p < 0.01$).²³

Flores en el 2009 en México determinó algunos factores de riesgo que se encuentran asociados a la retinopatía del prematuro en un grupo de neonatos pre término. Se revisaron 112 casos con retinopatía y 95 sin ella. En género, peso, edad gestacional, ventilación mecánica no hubo diferencia significativa. Las variables con diferencia

significativa fueron: antibióticos (RM 2.36, IC95% 1.22- 4.59), transfusión de eritrocitos (RM 2.99, IC95% 1.50-5.99) y sepsis (RM 1.83, IC95% 1.01-3.34).²⁴

Aparicio M, en el 2010, Servicio de Pediatría en la Ciudad de Barcelona, basado en estudios anteriores se evita dar grandes cantidades de oxígeno en los prematuros de bajo peso tratando de prevenir las posibles complicaciones como la retinopatía pero se aun el presente estudio con 1316 neonatos, se obtiene cifras que demuestra que el uso muy bajo de oxígeno aumenta la mortalidad de los prematuros.²⁵

Reyes C, en el 2011, determinaron la prevalencia de la retinopatía del prematuro en la División de Neonatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM). Se incluyeron recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación que ingresaron a la Unidad de Neonatología con peso al nacimiento igual o menor de 1,500 g, con antecedentes de sepsis y uso prolongado de oxígeno. Fueron 94 recién nacidos con factores de riesgo para desarrollar retinopatía del prematuro, en los que se diagnosticaron 24 casos de retinopatía de distintos grados, para una prevalencia de 26%.²⁶

Zamorano en México el 2012 determinó los factores de riesgo más importantes en la incidencia de retinopatía del prematuro a través de un estudio retrospectivo, casos y controles de recién nacidos (RN) de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g, con diagnóstico de ROP en la unidad de

cuidados intensivos neonatales; en 60 casos de RN prematuros con algún grado de retinopatía, de los cuales fueron 30 masculinos y 27femeninos; los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP fueron edad gestacional igual o inferior a 28 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,000 g.²⁷

Martínez J, Martínez E, en el 2015, México. Determinó la incidencia de retinopatía del prematuro en el servicio de neonatología del hospital infantil del estado de Sonora. Se estimó una incidencia de ROP en nuestro servicio del 58.1%, de los cuales solo el9.3% recibió tratamiento con fotocoagulación con láser, no hubo diferencias en cuanto al sexo, los factores de riesgo que más se relacionó con la enfermedad fue el uso de oxígeno suplementario RR 4.7 IC 95%, entre 24.2 y 0.9 y en segundo lugar la presencia de sepsis presente en el 94% de los pacientes con ROP.²⁸

Cunha A y Dias J, describieron los factores de riesgo de la retinopatía del prematuro, se evidenció que alrededor de 400 a 600 niños padecen de ceguera causada por ROP. Los factores de riesgo tales como el uso de la terapia de oxígeno, la prematuridad, peso al nacer <1.500 gramos o la edad gestacional <28 semanas pueden estar involucrados en el desarrollo de ROP. Concluye que varios factores de riesgo importantes están involucrados en la retinopatía del prematuro, la retina como la inmadurez, la terapia de oxígeno, la anemia, sepsis y otros. Los métodos de selección, y los avances en el diagnóstico son eficaces para detectar prematuridad en riesgo de desarrollar la enfermedad.²⁹

Carvalho et al, en el 2015 identificaron la prevalencia de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Facultad de Medicina de Botucatu (HCFMB - UNESP). La prevalencia de la retinopatía del prematuro fue 18,53% y 14 (6,03%) neonatos con enfermedad severa requirieron tratamiento. El estudio mostró una correlación significativa entre la aparición de ROP y los factores de riesgo de peso al nacer, edad gestacional y embarazo gemelar ($P < 0,05$). Se hace hincapié en la importancia de los programas de detección eficaces y tratamiento de la ROP.³⁰

Rodríguez en el 2014, determinó la incidencia y los factores de riesgo asociados con la retinopatía en recién nacidos prematuros en el Hospital Belén de Trujillo. La población de estudio fueron 203 recién nacidos prematuros según criterios de inclusión. La oxigenoterapia, el bajo peso, la edad gestacional, el retardo de crecimiento intrauterino son factores de riesgo asociados con la retinopatía en recién nacidos prematuros.³¹

Gallardo en el 2014, buscó determinar si existe asociación entre preeclampsia y retinopatía de la prematuridad en recién nacidos pretérmino, se evaluaron 124 historias clínicas de recién nacidos pretérmino, se encontró que de los recién nacidos pretérmino que presentaron retinopatía de la prematuridad (casos) el 8.1% tienen madres preeclámpticas; así mismo de los nacidos pretérmino que no presentaron retinopatía de la prematuridad (controles) el 22.6% tiene madres que presentaron

preeclampsia. Se obtuvo un OR de 0.30 que indica que la presencia de preeclampsia resultó un factor protector.³²

Mancilla Y en el 2017, realizó un estudio titulado “Omega 3 en la profilaxis de la retinopatía del prematuro”, estudio de tipo experimental, comparativo, prospectivo, con dos grupos de 30 neonatos cada uno, con edad gestacional menor o igual a 34 semanas y/o menor o igual a 1750 gr, ingresados en la Unidad de Cuidados Neonatales del Hospital Universitario de Los Andes. Al grupo experimental se le administró 2 gotas vía enteral de una cápsula de Omega 3, desde el primero segundo o tercer día de vida post-natal, y a la madre se le recomendó tomar el resto de la cápsula, hasta la maduración de la retina. Observando que el grupo con Omega presentó una menor incidencia de retinopatía (10%), en comparación con el grupo sin Omega (16,7%), este último con mayor severidad (4 neonatos ameritaron aplicación de láser).³³

MARCO TEÓRICO

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa de origen multifactorial. Afecta especialmente al recién nacido pretérmino de muy bajo peso. Confiere alto riesgo para desarrollar miopía, estrabismo, ambliopía, glaucoma, hasta ceguera.¹²

La retinopatía de la prematuridad se clasifica en 5 estadios y se localiza por extensiones horarias y zonas, todo ello junto con las características de los vasos del polo posterior nos indicará la gravedad de la retinopatía y la necesidad de tratamiento.^{34, 35}

Localización:

- Zona I. Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fovea.
- Zona II. Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
- Zona III. El espacio semilunar restante, por fuera de la zona II.^{34,35}

www.bdigital.ula.ve

Estadios:

- Estadio 1. Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- Estadio 2. Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
- Estadio 3. Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.
- Estadio 4. Desprendimiento de retina parcial. Se subdivide es 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida.
- Estadio 5. Desprendimiento de retina total.^{34, 35}

Extensión: Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios^{34, 35} (anexo 1).

Enfermedad plus: Se define como la presencia de tortuosidad y dilatación vascular de arterias y venas de la retina en al menos 2 cuadrantes del polo posterior. Es un indicador importante de actividad de la ROP y marca un punto clave en la decisión de tratamiento.³⁶

ROP posterior agresiva AP-ROP: previamente conocida como enfermedad rush, ahora se denomina ROP posterior agresiva. AP-ROP es una forma poco común, severa, rápidamente progresiva con signos clínicos atípicos, que ocurre en zona I y región posterior de zona II.³⁶

Los criterios de tamizaje

En los países industrializados los criterios de tamizaje para ROP son en aquellos con peso al nacer igual o menor a 1,500 gr y edad gestacional igual o menor a 32 semanas de gestación. Los neonatos de mayor peso o edad gestacional solo se examinan a consideración del neonatólogo. Sin embargo, estos datos o criterios no se pueden extrapolar a países en vías de desarrollo, ya que son países donde los recursos para sustentar el cuidado neonatal son escasos. Esto implica que bebés más grandes y maduros necesitan ser incluidos en los programas de tamizaje, para asegurar que

ninguno que necesite tratamiento sea excluido²⁸En el IAHULA el criterio de tamizaje abarca RNPT menores o iguales a 34 semanas y peso al nacer menor o igual a 1750 gr.

Método de Cribado

La primera exploración del fondo del ojo para valorar la presencia de retinopatía, se realiza a la 4ª semana de vida. Los controles sucesivos se realizan cada 2-3 semanas hasta que la retina completa su vascularización. Los niños que desarrollan una retinopatía se controlan cada semana hasta que se observan signos de regresión o hasta que la retinopatía progresa y requieren ser tratados con láser.³⁷

www.bdigital.ula.ve

Se ha descrito que la aparición de esta patología es multifactorial, entre los factores de riesgo se encuentran:

Edad gestacional y bajo peso al nacer: los vasos sanguíneos de la retina de un pretérmino no han culminado su desarrollo y quedan expuestos a condiciones - inadecuadas para alcanzarlo. Por lo tanto hay una relación inversa entre la edad gestacional y el riesgo de desarrollar ROP. La misma relación entre ROP y edad gestacional se observa con el peso de nacimiento. En estudios clínicos grandes de países con unidades de cuidados intensivos establecidas, la mayoría de los casos de ROP ocurre en neonatos con peso al nacimiento menos a 1500 gramos, con incremento en la proporción en menores de 1000 gramos.³⁹

Oxigenoterapia: de los factores de riesgo que se han asociado en la etiopatogenia de la ROP, esta se ha considerado como la principal causa de esta afectación y su importancia prevalece en la actualidad¹⁶. Numerosos estudios confirman que a mayor fluctuación de la presión arterial de oxígeno mayor extensión de áreas retinianas avasculares y mayor riesgo de neovascularización. Esto provoca un descenso de la perfusión, hipoxia e isquemia de la retina. A su vez, la hipoxia tisular estimula la liberación de factores angiogénicos (VEFG, IGF-1) y provoca aumento de la angiogénesis y vasoproliferación anómala que caracteriza la enfermedad, de ahí que cuanto mayor sea el tiempo de hiperoxia, mayores son las posibilidades de desarrollar ROP.³⁸

www.bdigital.ula.ve

El endotelio capilar es el que inicialmente se lesiona por el oxígeno, durante la oxigenoterapia, tendría lugar una hipoxia de las capas internas retinianas, pero la coroides nutriría las capas externas, debido al exceso de oxígeno y a la relativa simplicidad de la retina inmadura, también podría oxigenar las capas medias y las internas.^{1,2,3}

Al suprimir la oxigenoterapia y pasar a las concentraciones de oxígeno del aire ambiente, la oxigenación coroidea disminuye y se hace insuficiente el aporte a la retina, cuyos capilares están ocluidos, la retina hipóxica reacciona y libera sustancias vasoproliferativas angiogénicas que da lugar a la proliferación endotelial.^{1,2}

Este proceso vasoproliferativo del período hipóxico, también aparece con cifras de PO₂ altas durante la oxigenoterapia, ya que el oxígeno se vuelve insuficiente para

nutrir una retina cada vez más madura, quedando en situación de hipoxia e iniciando lavasoproliferación.^{2,3}

La primera fase de la retinopatía del prematuro es causada por la exposición temprana de la retina inmadura a la hiperoxia, lo cual causa una inhibición del VEGF, lo cual inhibe la migración vascular normal de la retina. La hiperoxia sostenida tiene como resultado obliteración de los vasos existentes. Episodios repetidos de hipoxia-hiperoxia contribuyen aún más al desarrollo de retinopatía del prematuro.^{2,3}

La obliteración y fibrosis de los vasos produce isquemia de la retina periférica, dando lugar a la segunda fase de la retinopatía del prematuro, que inicia con la estimulación de la producción del VEGF, que estimula la neovascularización del borde entre retina vascular y avascular, lo cual ocurre entre la 6-12 semanas luego del nacimiento, o a las 32-38 semanas de gestación.^{2,3,39}

Sexo: algunos autores plantean la posible influencia del sexo en la ROP, observando mayor incidencia en el sexo masculino.^{23,27}

Patologías maternas: en la literatura médica los antecedentes médicos que se señalan como factores de riesgo para la aparición de la ROP son: preeclampsia, corioamnionitis, diabetes gestacional y tabaquismo materno.⁴⁰

Apnea: en los RN que padecieron ROP se ha determinado un mayor porcentaje de hipoxemia en relación con las patologías respiratorias y de apnea. Ambos hechos

condicionan un estado de hipoxia durante el cual se acumulan radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actúan en el tejido retinal una vez reinstaurada la oxigenación y reperfusión. La relación entre episodios recurrentes de apnea y retinopatía ha sido reportada por diferentes investigadores quienes describen a la apnea como un factor de riesgo independiente más asociado después de la edad gestacional y el peso al nacer.^{41, 42}

Hipercapnia: la posible asociación en el desarrollo de la retinopatía del prematuro se debería a un efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos, permitiendo la exposición de la retina a acción del oxígeno. Paralelamente, la acidosis tendría un rol aun no establecido en la regulación del flujo sanguíneo retinal, y de esta forma a la retina inmadura y favorece secundariamente el desarrollo de retinopatía.^{43, 44}

Sepsis: favorece los episodios de hipoxemia y acidosis, los cuales permiten la acumulación de radicales libres que actuarían durante la fase de reperfusión y produce mayores lesiones. Además, la liberación de endotoxinas por los gérmenes puede tener un efecto nocivo en el desarrollo de la retina inmadura.⁴³

Transfusión de sangre: la hemoglobina adulta tiene mayor afinidad por el oxígeno que la fetal, por lo que las transfusiones de sangre o glóbulos rojos adultos generan en el neonato un aumento del oxígeno libre circulante.⁴⁵

Persistencia del conducto arterioso: se ha relacionado con el desarrollo y evolución de la ROP, fundamentalmente asociado a los cambios hemodinámicos que esto produce y a su efecto en la vasculopatía isquémica retiniana como lo es la ROP. Sin embargo no está claro si la relación es por la alteración hemodinámica que produce el shunt izquierda-derecha, por su tratamiento (la indometacina tiene un efecto directo en la disminución del flujo cerebral pudiendo favorecer la isquemia) o si en realidad todo se relaciona con la propia inmadurez del paciente.⁴³

Tratamiento

La fotocoagulación con láser supuso a principio de la década de 1990 un avance muy importante en el tratamiento de la ROP, que relegó la crioterapia. Resulta un tratamiento menos agresivo, menos doloroso y con menor iatrogenia que la crioterapia, con una disminución significativa en la proporción de evoluciones desfavorables, fundamentalmente al permitir su uso en estadios más tempranos de la enfermedad. Con el láser diodo se han descrito apenas complicaciones de cataratas y hemorragias vítreas. Y aunque es cierto que el láser destruye la retina, en estudios a largo plazo se ha visto que en estadios tempranos o con afectación de zona 2 o 3, no tiene una repercusión significativa en el campo visual⁴⁵

El uso de anti-VEGF (del inglés vascular endothelial growth factor) en afección vascular retiniana ha experimentado un auge significativo en los últimos años. Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF no son inocuas. Aunque hay autores que

apuestan por ellas en sustitución al láser, ya que evitan la destrucción retiniana, aún queda por demostrar en series largas una eficacia similar al láser. Por otro lado, ya se han descrito complicaciones locales, como desprendimientos de retina por contracción de las membranas fibrovasculares, y hay el riesgo de endoftalmitis, desprendimiento por punción retiniana, hemorragia vítrea, catarata, entre otros.⁴⁶

En los países industrializados han sido descritas dos epidemias de retinopatía del prematuro. La “primera epidemia” de ceguera ocurrió entre 1940 y 1950 y afectó principalmente recién nacidos prematuros en Estados Unidos y en menor extensión el Occidente de Europa. En ese momento la falta de monitoreo de oxígeno era el principal factor de riesgo. La “segunda epidemia” en países industrializados inició en 1970 como consecuencia de altas tasas de supervivencia en niños extremadamente prematuros, los recién nacidos más grandes, más maduros estaban sobreviviendo pero usualmente sin desarrollar enfermedad severa.^{47, 48}

La tercera epidemia de retinopatía del prematuro es la que se vive actualmente en países en vías de desarrollo, particularmente en América Latina donde los embarazos adolescentes son comunes, la proporción de mujeres que tienen niños en instituciones de salud es más alta y por lo tanto los niños prematuros son admitidos a las unidades de cuidados intensivos, las tasas de retinopatía del prematuro severa son más altas en niños prematuros en países con ingresos económicos bajos y medio incluso cuando programas de tamizaje han sido utilizados.^{47, 49}

\

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre Abril 2015 y Abril 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Describir las características clínicas de los recién nacidos pretérmino, del grupo de casos y control de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- 2) Identificar los factores de riesgo asociados a la aparición de retinopatía del prematuro.
- 3) Determinar el estadio de retinopatía del prematuro diagnosticada en los recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer.
- 4) Identificar en que semana de gestación se presenta con mayor frecuencia la retinopatía del prematuro.
- 5) Identificar que peso al nacer se asocia con mayor frecuencia a la retinopatía del prematuro.
- 6) Determinar los factores de riesgo maternos asociados a la presencia o no de retinopatía del prematuro.

- 7) Determinar la asociación entre los factores de riesgo y la aparición o no de retinopatía del prematuro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo, de casos y controles que se llevó a cabo en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes de abril 2015 a abril 2018.

Población: recién nacidos pretérmino ≤ 36 semanas de edad gestacional y ≤ 2000 gr de peso al nacer ingresados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre abril de 2015 y abril de 2018.

Muestra: recién nacidos pretérmino ≤ 36 semanas de edad gestacional y ≤ 2000 gr de peso al nacer valorados por el servicio de oftalmología con el diagnóstico o no de retinopatía del prematuro en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre abril de 2015 y abril de 2018.

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos pretérmino ≤ 36 semanas de edad gestacional valorados por el servicio de Oftalmología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes..

- Recién nacidos pretérmino ≤ 2000 gr de peso al nacer valorados por el servicio de Oftalmología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos pretérmino > 36 semanas de edad gestacional.
- Recién nacidos a término y/o >2000 gr de peso al nacer.
- Recién nacidos pretérmino con malformaciones oculares.
- Recién nacidos pretérmino o $<$ de 2000 gr no evaluados por el servicio de oftalmología

www.bdigital.ula.ve
VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable dependiente:

- Retinopatía del prematuro.

Variables independientes:

- Preeclampsia (diagnóstico realizado por servicio de Ginecoobstetricia).
- Apgar al 1' y 5' minutos.
- Edad gestacional al nacimiento, determinada por fecha de última regla, ecografía obstétrica, método de Ballard.
- Peso al nacer.

- Sexo.
- Días de oxigenoterapia (ventilación mecánica, CPAP, oxyhood, oxígeno libre).
- Transfusiones sanguíneas/Anemia (valor de Hb \leq 14g/L).
- Apnea.
- Sepsis neonatal
- Ductus arterioso persistente

PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

www.bdigital.ula.ve

Se solicitó al Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA las historias médicas de recién nacidos pretérmino ingresados a la unidad de alto riesgo neonatal en el período abril 2015- abril 2018; evaluados por el servicio de oftalmología, para la revisión de historias clínicas que contaran con los criterios de inclusión para posterior recolección de la información por lo que se diseñó un instrumento de recolección de datos.

Instrumento de recolección de datos:

- Datos generales: número de historia clínica.

- Características del recién nacido: edad gestacional al momento de nacer, peso al nacer y sexo.
- Diagnóstico ala evaluación oftalmológica, que se refiere a la exploración de la retina, con presencia de ROP y su grado, extensión y localización, o la no presencia de ROP.
- Antecedente materno: preeclampsia.
- Uso y días de oxígeno terapia, transfusiones sanguíneas y anemia (valor de Hb), episodios de apnea, diagnóstico de sepsis y de ductus arterioso persistente.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se acoge y apega a las leyes vigentes que se exigen en nuestro país para la realización de proyectos de investigación que involucren personas.

En este trabajo se puede presentar posibles riesgos éticos como son: invasión del derecho privado, violación del secreto médico y daños a la salud. En virtud del secreto médico y la privacidad, se presentarán los datos en forma de anonimato, debido a que la investigación se realizará con fines científicos y académicos.

ANÁLISIS DE DATOS

Una vez obtenido los datos, fueron vaciados en una base de datos elaborada en el paquete estadístico para las ciencias sociales SPSS, versión 22.0. Esta información se organizó en tablas y/o gráficos. Para el análisis de la información, se empleó

estadísticos descriptivos porcentuales y medidas de tendencia central, media, mediana y medidas no paramétricas, desviación estándar para las variables cuantitativas. Para la comparación de variables se recurrirá a estadísticos diferenciales, X^2 ($p < 0,05$) y Odds Ratio.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Se estudió un total de 60 pacientes ingresados en la Unidad de Alto Riesgo Neonatal y que fueron valorados por el servicio de Oftalmología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, 30 pertenecientes al grupo con Retinopatía del prematuro, todos ellos cumplían con los criterios de inclusión descritos en el marco teórico y 30 del grupo de control, sin Retinopatía del prematuro. Los resultados se muestran en tablas de frecuencia.

Tabla 1: Genero. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Genero	Con ROP		Sin ROP	
	Frec.	%	Frec.	%
Masculino	19	63,3	13	43,3
Femenino	11	36,7	17	56,7
Total	30	100,0	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Se muestra la distribución de la población según el género tanto para el grupo con ROP como para el grupo control, observando predominio del sexo masculino con un 63,3% (n=19), frente al sexo femenino con un 36,7% (n=11) en el grupo con ROP. Por otro lado en el grupo control predominó el sexo femenino con un 56,7% (n=17), frente al sexo masculino con 43,3% (n=13).

Tabla 2: Peso. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Peso	Con ROP		Sin ROP	
	Frec.	%	Frec.	%
< 1000 gramos	7	23,3	0	0,0
1000 - 1499 gramos	19	63,3	19	63,3
1500 - 1999 gramos	4	13,3	10	33,3
2000 gramos	0	0,0	1	3,3
Total	30	100,0	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Peso Mínimo de 850 gramos máximo 1700 gramos con un promedio de $1215,23 \pm 229,63$ gr en los pacientes con ROP. En los pacientes sin ROP fue de un peso mínimo de 1095 gr máximo 2000 gr con un promedio de $1429,50 \pm 258,75$ gr. La distribución fue predominantemente en muy bajo peso al nacer en ambos grupos con 63,3%. Con un Odd Ratio de 2,00 siendo el límite inferior de 1,46 y el superior de 2,75 con un intervalo de confianza del 95% para los recién nacidos menores a 1.499 gramos.

Tabla 3: Edad Gestacional. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Edad Gestacional	Con ROP		Sin ROP	
	Frec.	%	Frec.	%
< 30 semanas	5	16,7	1	3,3
30 - 33 semanas	21	70,0	22	73,3
34 - 36 semanas	4	13,3	7	23,3
Total	30	100,0	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

En el estudio, la edad gestacional mínima fue de 26 semanas y la máxima de 34 semanas con un promedio de $30,90 \pm 2,02$ semanas en los pacientes con ROP, y en los pacientes sin ROP fue la edad gestacional mínima de 26 semanas y la máxima de 36 semanas con un promedio de $31,83 \pm 1,84$ semanas. La distribución de frecuencia para la edad gestacional en el grupo con ROP y sin ROP fue predominantemente entre 30-33 semanas, con 70% (n=21) y 73,3% (n=22), respectivamente.

Tabla 4: Factores de Riesgo. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Factores de Riesgo	Con ROP		Sin ROP		p*
	Frec.	%	Frec.	%	
Concentrado Globular	28	93,3	13	43,3	0,001*
Oxigenoterapia	30	100,0	26	86,7	0,019*
Sepsis	28	93,3	7	23,3	0,001*
Apnea	28	93,3	19	63,3	0,005*
Ductus Arterioso Persistente	8	26,7	9	30,0	0,500
Preeclampsia	18	60,0	17	56,7	0,500

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

p* Significancia Estadística

En el estudio se observó que los factores de riesgo más influyentes en el grupo que presentaron ROP fueron el concentrado globular en un 93,3% (n=28) con significancia estadística con una p=0,001; la oxígeno terapia en un 100% (n=30) con significancia estadística de p=0,019; la sepsis neonatal con un 93,3% (n=28) con una p=0,001, y la presencia de apnea con 93,3% (28), con significancia estadística con una p=0,005. Otros factores de riesgo como el Ductus arterioso persistente con 26,7% y el antecedente de madre preecláptica con un 60% no fueron estadísticamente significativos para el estudio, al comparar los grupos.

Tabla 5: Riesgo relativo de los Factores de Riesgo. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Factores de Riesgo	Con ROP			Sin ROP			p*
	Intervalo de Confianza 95%			Intervalo de Confianza 95%			
	Valor	Límite Inferior	Límite Superior	Valor	Límite Inferior	Límite Superior	
Concentrado Globular	6,488	1,720	24,468	0,354	0,220	0,570	0,001*
Sepsis	10,000	2,620	38,175	0,217	0,111	0,426	0,001*
Apnea	3,872	1,059	14,158	0,478	0,315	0,725	0,005*
Ductus Arterioso Persistente	0,920	0,514	1,647	1,084	0,630	1,865	0,500
Preeclampsia	1,071	0,637	1,802	0,934	0,562	1,552	0,500

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

p* Significancia Estadística.

Fue valorado el riesgo relativo de los factores de riesgo con un intervalo de confianza de 95%, tomando valores >1 como el riesgo de presentar la patología y valores <1 como un factor protector, por lo que el concentrado globular (6,4), sepsis (10), apnea (3,8) y el antecedente de preeclampsia (1,07) son un riesgo relativo para la presentación de ROP, mientras que el Ductus arterioso persistente (0,9) fue un factor protector.

Tabla 6: Mínimo, máximo, media y desviación estándar de los días con oxigenoterapia. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Oxigenoterapia	Con ROP				Sin ROP			
	n	Mínimo	Máximo	M±DE	N	Mínimo	Máximo	M±DE
Ventilación Mecánica	26	3	15	5,27±2,62	22	1	15	3,59±2,97
CPAP	30	1	13	3,57±2,20	15	1	8	2,93±1,83
Oxyhood	30	2	12	3,53±2,03	21	1	15	3,67±3,43
Oxigeno Libre	30	1	15	3,67±2,67	15	1	4	1,93±0,93

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Las modalidades de administración de oxígeno suplementario varían para cada neonato según las necesidades. Para el grupo con ROP se encontró que recibieron ventilación mecánica 26 neonatos, por un mínimo de 3 días, y un máximo de 15 días, con un promedio de 5,27±2,62 días. Por otro lado, para el grupo sin ROP, fueron ventilados 22 neonatos, por un mínimo de un día y máximo de 15 días, el promedio de días de 3,59±2,97 días.

En el caso de CPAP nasal, fue indicado en 30 neonatos para el grupo con ROP, por mínimo de un día y máximo de 13 días, la media fue de 3,57 días y la desviación estándar de 2,20 días. Para el grupo sin ROP, usado en 15 neonatos, por mínimo de un día y máximo de 8 días, con promedio de 2,93 días y desviación estándar de 1,83 días.

El Oxyhood fue el más usado en ambos grupos, para los que presentaron ROP fueron 30 neonatos, por un mínimo de 2 días y máximo de 12 días, con promedio de 3,53 días ±2,03 días. En el grupo sin ROP, se indicó en 21 neonatos, por un mínimo de un día y máximo de 15 días, el promedio de días 3,67±3,43 días.

El oxígeno libre en el grupo con ROP fue indicado a 30 neonatos, con mínimo de un día y máximo de 15 días, promedio de 3,67 días \pm 2,67 días. Y en el grupo sin ROP, en 15 prematuros, con un mínimo de 1 día y máximo de 4 días, promedio de su indicación 1,93 días, la desviación estándar 0,93 días.

Tabla 7: Riesgo relativo de la administración de oxigenoterapia. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Factores de Riesgo	Con ROP			Sin ROP			p*
	Intervalo de Confianza 95%			Intervalo de Confianza 95%			
	Valor	Límite Inferior	Límite Superior	Valor	Límite Inferior	Límite Superior	
Ventilación Mecánica	0,669	0,410	1,092	1,883	0,683	5,194	0,144
CPAP	0,921	0,547	1,552	1,197	0,343	4,186	0,771
Oxyhood	1,432	0,590	3,476	0,676	0,322	1,420	0,031*
Oxígeno Libre	1,048	0,596	3,101	0,667	0,474	0,937	0,021*

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

p* Significancia Estadística

Fue valorado el riesgo relativo de la administración de oxígeno suplementario con un intervalo de confianza de 95%, tomando valores >1 como aquellos métodos de aporte de oxígeno de mayor riesgo, por lo que el oxyhood (1,4) y el oxígeno libre (1,0), son un riesgo relativo para la presentación de la patología, ambas con significancia estadística de $p=0,031$ y $p=0,021$ respectivamente.

Tabla 8: Estadio. Recién nacidos pretérmino de bajo peso con ROP. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Estadio	Frecuencia	%
1	2	6,7
2	22	73,3
3	6	20
Total	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Posterior a la evaluación oftalmológica realizada a los pacientes se determinó ROP en 30 de ellos, clasificando luego en estadios encontrando que el 6,7% (n=2) permanecían en el estadio 1. El 73,3% (22) en estadio 2 y el 20% (n=6) en estadio 3.

Tabla 9: Zona afectada. Recién nacidos pretérmino de bajo peso con ROP. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Zona Afectada	Frecuencia	%
II	24	80
III	6	20
Total	30	100

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

En cuanto a la zona afectada se observó que el 80% (n=24) se encontraba en zona II y el 20% (n=6) en zona III.

Tabla 10: Plus. Recién nacidos pretérmino de bajo peso con ROP. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Plus	Frecuencia	%
Si	11	36,7
No	19	63,3
Total	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

De los 30 pacientes Con ROP el 36,7% (n=11) presentaron enfermedad plus, mientras que el 63,3% (n=19) no la presentaron.

Tabla 11: Relación de la Edad Gestacional con la zona afectada. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Edad Gestacional	Zona Afectada				Total	
	II		III		Frec.	%
	Frec.	%	Frec.	%		
< 30 semanas	3	60,0	2	40,0	5	16,7
30 - 33 semanas	17	81,0	4	19,0	21	70,0
34 - 36 semanas	4	100,0	0	0,0	4	13,3
Total	24	80,0	6	20,0	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

En el estudio se relacionó la edad gestacional con la zona afectada por ROP en los recién nacidos pretérmino, evidenciando que el 16,7% se encontraba en el grupo <30 semanas, estando el 60% (n=3) en zona II, y el 40% (n=2) en zona III. El 70% se encontraba con una edad gestacional entre las 30-33 semanas, de estos el 81% (n=17) en zona II y el 19% (n=4) en zona III. Con respecto a los neonatos que se encontraban entre las 34-36 semanas, el 100% de ellos permanecieron en la zona II. Resultados no estadísticamente significativos con $p=0,385$.

Tabla 12: Relación de la Edad Gestacional con Estadio. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Edad Gestacional	Estadio						Total	
	1		2		3			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
< 30 semanas	0	0,0	4	80,0	1	20,0	5	16,7
30 - 33 semanas	2	9,5	14	66,7	5	23,8	21	70,0
34 - 36 semanas	0	0,0	4	100,0	0	0,0	4	13,3
Total	2	6,7	22	73,3	6	20,0	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Se valoró la relación de la edad gestacional con el estadio de ROP observando que 5 neonatos se encontraban en el grupo <30 semanas, 4 de ellos en el estadio 2 y 1 en estadio 3. En el caso del grupo de 30-33 semanas, se presentaron 21 neonatos, 2 en estadio 1, 14 en estadio 2 y 5 en el 3. Los 4 neonatos que estaban en el grupo de 34-36 semanas, presentaron ROP en estadio 2. Resultados sin significancia estadística con $p=0,568$.

Tabla 13: Relación del Estadio con la zona afectada. Recién nacidos pretérmino de bajo peso. Unidad de Alto Riesgo Neonatal IAHULA. Abril 2015 - Abril 2018.

Estadio	Zona Afectada				Total	
	II		III		Frec.	%
	Frec.	%	Frec.	%		
1	2	100,0	0	0,0	2	6,7
2	19	86,4	3	13,6	22	73,3
3	3	50,0	3	50,0	6	20,0
Total	24	80,0	6	20,0	30	100,0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

p= 0,048 Es Estadísticamente Significativo

El 6,7% (n=2) presentaron estadio 1 con zona II, siendo el 100% de ellos. El 73,3% de los estudiados se encontraban con ROP en estadio 2, el 86,4% en zona II y el 13,6% en zona 3. Y el 20% se encontraba en estadio 3, 50% con zona II y el otro 50% en zona III. Resultados estadísticamente significativos con p=0,048.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, la distribución de la población según el género tanto para el grupo con ROP como el grupo control muestra predominio significativo de un sexo, se presenta mayor frecuencia del sexo masculino con un 63,3%, frente al sexo femenino con un 36,7% en el grupo con ROP, considerando esta variable asociada a la existencia de ROP, al igual que lo reportan Zamorano et al²⁷ en 2012 y Darlow et al²³ en 2005, donde evidenciaron relación del sexo masculino con la aparición de ROP. Observándose además que en el grupo de no ROP predominó el sexo femenino.

El peso al nacer y la edad gestacional son considerados los principales factores de riesgo para el desarrollo de ROP; se incluyeron recién nacidos pretérmino de peso al nacer menor o igual a 2000gr y/o edad gestacional menor o igual a 36 semanas.

La distribución según el peso al nacer, fue predominantemente en los de muy bajo peso para ambos grupos, con 63,3%, seguidos de extremo bajo peso y por último bajo peso en el grupo con ROP, no observando enfermedad en pacientes con peso de 2000gr, evidenciando que en el grupo con ROP el mayor peso fue de 1700gr, lo que se corresponde con los hallazgos encontrados por Curbelo et al⁵⁰ en 2015, donde el mayor porcentaje de neonatos se presentó entre los de 1000 y 1500 gr al nacer. Es de hacer notar que todos los neonatos de extremo bajo peso presentaron ROP, lo cual demuestra que a menor peso mayor es el riesgo de desarrollar la enfermedad.

De acuerdo a la edad gestacional, el mayor número de casos de retinopatía se presentó en los neonatos de 30-33 semanas, resultados similares a los encontrados por Martínez et al²⁸ en el 2015. En este estudio se encontraron casos de ROP en mayores a 33 semanas de edad gestacional, representados por 13,3%, al igual que lo reportado por Zimmermann et al²¹ en el 2009 donde observaron ROP en pacientes con 34 semanas de edad gestacional. Estos resultados concuerdan a lo reportado por Mena N y Díaz C⁵¹ en el 2011, en su artículo Factores Nutricionales en la Retinopatía del Prematuro, donde expresan que se ha observado en países en vías de desarrollo, mayor incidencia de retinopatía de la prematuridad en niños con peso mayor a 1500 gr y edad gestacional mayor a 32 semanas en comparación con países desarrollados; es por ello que en el IAHULA se evalúan niños mayores que lo establecido en los programas de ROP, lo cual queda a discreción del servicio de neonatología y oftalmología para evitar que algún niño quede sin diagnóstico y por ende sin tratamiento.

En el estudio publicado por Chávez-Liñán y Rojas-Rodríguez⁵², reportaron mayor porcentaje de pacientes con retinopatía, con un 45%, en el grupo de neonatos menores o igual a 28 semanas, lo cual difiere de estos resultados, donde se encontraron sólo en un 16,7%, lo cual pudiera deberse a mayor mortalidad de los neonatos menores a 30 semanas en nuestra institución.

No se encontró asociación estadísticamente significativa en el grupo que presentó ROP entre el Ductus arterioso persistente y el antecedente de madre preecláptica,

mientras que si se encontró asociación en el desarrollo de la retinopatía haber recibido concentrado globular ($p=0,001$), lo cual se corresponde con parte de lo reportado por Zimmermann et al²¹ en el 2009 y Cervantes et al²² en el 2009, donde establecen que la retinopatía se presenta asociada con mayor frecuencia al uso de hemoderivados, pero difiere de los encontrados por Curbelo et al⁵⁰ donde reportaron que no existe asociación estadísticamente significativa. También se evidenció asociación de la retinopatía del prematuro con la sepsis neonatal ($p=0,001$), resultados similares se encontraron en los trabajos de Martínez J et al²⁸ en 2015 y Cambas D et al²⁰, que refieren que dicha condición se asocia frecuentemente a la ROP.

Otro factor de riesgo con significancia estadística fue los episodios de apnea ($p=0,005$), esto coincide con lo descrito por Reyes et al²⁶ 2011 y Cunha et al²⁹ 2015, donde los episodios de apnea fueron considerados como factor de riesgo para la presencia de ROP.

El uso de oxígeno suplementario, en cualquiera de sus soportes, como la ventilación mecánica, el CPAP nasal, el oxyhood (cámara cefálica), y el O₂ libre, es reportado por la literatura, así como por estudios realizados por Giraldo et al¹⁶ 2008 y Cunha et al²⁹ en el 2015 como uno de los factores de riesgo más importantes para la extensión de zonas avasculares en la retina o neovascularización anormal, con posterior formación de retinopatía. En este estudio los pacientes que presentaron ROP recibieron diferentes métodos de oxígeno suplementario, siendo estadísticamente

significativo, con $p=0,019$. Con respecto a los métodos de oxígeno suplementario, los más usados en el grupo con ROP, fueron CPAP nasal, oxyhood y oxígeno libre, en los 30 pacientes valorados, estos resultados se relacionan con lo reportado por Giraldo et al¹⁶ 2008 y Sánchez et al en el 2008, donde la oxigenoterapia y los días de exposición a este fueron determinantes para el desarrollo de ROP. Se realizó medición del riesgo relativo de los métodos de administración de oxígeno, encontrando que el oxyhood y el oxígeno libre fueron los más importantes, ambos con valores >1 , y con significancia estadística de $p=0,031$ y $p=0,021$ respectivamente. Es de hacer notar que el 100% de los pacientes que presentaron ROP recibieron oxígeno y el número de días de oxigenoterapia fue mayor en el grupo de ROP, por lo tanto el uso de oxigenoterapia es un factor de riesgo importante.

Durante el período de estudio que correspondía de abril 2015 a abril 2018 se reportaron 30 casos de recién nacidos pretérmino con retinopatía, que se clasificaron posterior a la valoración de oftalmología del IAHULA por estadios, encontrando que 2 neonatos permanecían en estadio 1 (6,7%), 22 pretérmino en estadio 2 (73,3%) y 6 neonatos en estadio 3 (20%), estos resultados contrastan con lo descrito por Sánchez et al¹⁷ 2008, donde ellos reportan un mayor número de pacientes (13,3%) en estadio 1 y 3.

Con respecto a la zona afectada se observó que el 80% de los pretérmino se establecieron en zona II, mientras que el 20% restante en zona III, sin evidenciar casos en zona I, estos hallazgos se correlacionan con los reportados por Mancilla³³

2017 donde el mayor número de casos se presentó en zona II. No hubo presencia de enfermedad en estadios 4 y 5, y el estadio 3 solo estuvo presente en los menores de 34 semanas, lo cual se debió, uno, a que realmente la enfermedad más severa se observa a menor edad gestacional, segundo, a un diagnóstico precoz, control adecuado de la enfermedad y control de los niveles de oxígeno aportados. La zona III solo estuvo presente en los menores de 34 semanas.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

Se evidenció predominancia de género en los recién nacidos pretérmino con ROP, de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal, siendo en su mayoría pacientes de sexo masculino.

La mayoría de los pacientes se encontraban en muy bajo peso al nacer (1000 a 1499 gramos), seguida por aquellos que se encontraban por debajo de los 1000 gramos.

La edad gestacional entre las 30 y las 33 semanas son las más frecuentes relacionadas con la ROP. Todos los menores de 30 semanas presentaron ROP.

La administración de concentrado globular, el uso de oxigenoterapia, en cualquiera de sus variables (ventilación mecánica, CPAP nasal, oxyhood y oxígeno libre) y sus días de administración, la presencia de sepsis y los episodios de apnea fueron los factores de riesgo que estuvieron asociados a la aparición de retinopatía del prematuro. Aunque los factores de riesgo para la formación de retinopatía del prematuro pueden no ser los mismos en los diferentes estudios, se confirma el hecho del carácter multifactorial de la enfermedad.

El estadio de retinopatía más frecuente en los recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer de la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del IAHULA fue el 2, y la zona II la

más afectada. El estadio 3 y la zona III fue la menos observada, el estadio 4 y 5 no estuvo presente, por lo tanto la enfermedad severa no fue frecuente.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

Establecer programas de información para los padres y representantes de recién nacidos pretérmino, con bajo peso al nacer, enfatizando la importancia de la valoración por el servicio de oftalmología, y el seguimiento en consultas control, con el fin de prevenir la ceguera en estos pacientes.

El conocimiento generalizado de la retinopatía de la prematuridad por el personal de salud, y más aquel que labora en el área neonatal, es de suma importancia para llevar a cabo una detección y tratamiento oportuno, evitando las complicaciones como miopía, ambliopía, cataratas y en el más grave de los casos, ceguera, lo que hace necesaria la creación de estrategias para la valoración de forma obligatoria en la cuarta a sexta semana de vida postnatal de los neonatos en riesgo de ROP.

La identificación oportuna de los factores de riesgo como parte de la evaluación continúa de la población de riesgo, realizada por el equipo de pediatría y neonatología y del servicio de Oftalmología del IAHULA, para así captar de manera precoz los casos de ROP para su adecuado tratamiento, evitando posteriores secuelas.

El currículum de las enfermeras, pediatras, neonatólogos y obstetras debe incluir información sobre sus roles en la prevención primaria de la ceguera por ROP, como adecuado control del embarazo evitando la prematuridad, uso correcto del oxígeno con control adecuado de la saturación de oxígeno, evitar uso indiscriminado de concentrado globular, prevención y tratamiento adecuado de la sepsis y apnea.

El servicio de oftalmología debe estar adecuadamente capacitado para realizar las pruebas diagnósticas, tratamiento y seguimiento de recién nacidos prematuros.

Disponer de equipamiento adecuado como oxímetro de pulso para monitorear a todos los recién nacidos que reciben oxígeno suplementario; equipos oftalmológicos como el oftalmoscopio indirecto y laser para los casos que lo ameriten.

Se sugiere la ampliación de los criterios de tamizaje en el IAHULA, para abarcar a recién nacidos pretérmino ≤ 36 semanas y peso < 2000 gr.

www.bdigital.ula.ve

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos del RN:

Nombre: _____ HC: _____

EG: FUR: _____ USG: _____ Ballard: _____ Capurro: _____

Sexo: _____ PAN: _____

Apgar 1' _____ 5' _____

Antecedentes maternos:

Uso de esteroides prenatales: SÍ _____ NO _____

Preeclampsia: SÍ _____ NO _____ Eclampsia: SÍ _____ NO _____

Diabetes gestacional: SÍ _____ NO _____ Corioamnionitis: SÍ _____ NO _____

Tabaquismo: SÍ _____ NO _____

Factores de riesgo en la UARN:

Oxigenoterapia: SÍ _____ NO _____ Días: VM _____ CPAP _____ HOOD _____

O2 libre _____

Apnea: SÍ _____ NO _____

Transfusión de concentrado globular: SÍ _____ NO _____ N° _____ Valor de Hb _____

Hemorragia intraventricular: SÍ _____ NO _____ Leucomalacia: SÍ _____ NO _____

Sepsis neonatal: SÍ _____ NO _____

Ductus arterioso persistente: SÍ _____ NO _____

Valoración por servicio de oftalmología:

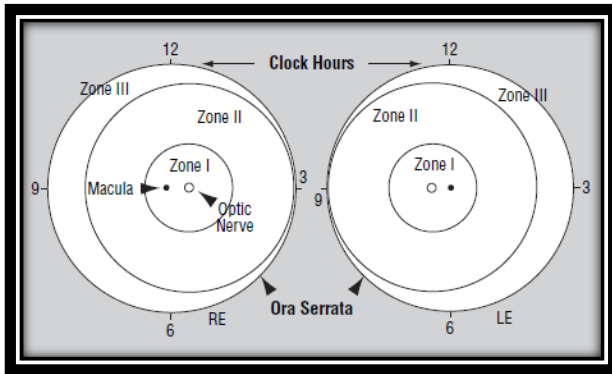
ROP: SÍ _____ NO _____

Estadio

: 1__ 2__ 3__ 4__ 5__

Localización por Zona: I__ II__ III__

Extensión:



www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Ruiz et al. Retinopatía del prematuro: factores epidemiológicos y pronósticos. Tesis Doctoral en línea. Madrid. Universidad Complutense Madrid, Facultad de Medicina, 2005. Disponible en <http://www.ucm.es/BUCM/tesis/19972000/D/0/D0126001.pdf>
- (2) Fielder A, Quinn G. Retinopathy of prematurity. En: Taylor D, Hoyt CS. Editors. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 3ed. Elsevier Saunders; 2005: 506-524.
- (3) McColm J, Hartnett M. Retinopathy of prematurity: Current understanding based on clinical trials and animal models. SM editores. Pediatric Retina. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 387-405.
- (4) Dorta A, Katz X, Kychenthalba A, Galaz S, Oyarzún C, Iturra G, et al. Ministerio de Salud. Guía clínica retinopatía del prematuro. Santiago de Chile: Minsal; 2005.
- (5) Hartnett E, Penn J. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2012; 367: 2515-26.
- (6) Legrá S, Ríos B, Dueñas B, López C, Gutiérrez M, Lugones J. Caracterización de la retinopatía de la prematuridad en neonatos con factores de riesgo. Medisur. 2011; 9: 13-21.
- (7) Castro D, Rodríguez S, Pons L, Arias A, Estévez Y. Frecuencia de estrabismo en pacientes con retinopatía del prematuro. Rev Cubana Oftalmol [serie en Internet]. 2010. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762010000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- (8) Reñones J, Herman E, Castellano J, Cabrera B, Cabrera F, Lobos C, et al. Retinopatía de la prematuridad: serie de casos y revisión. Arch Soc Canar Oftal [serie

en Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/sco/revista-24/14sco02.html>

(9) Brian W, et al. Retinopathy of Prematurity: Recent Developments. NeoReviews. 2009; 10: 20-30.

(10) Giannantonio C, et al. An Epidemiological Analysis of Retinopathy of Prematurity Over 10 Years. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008; 45:162-167.

(11) Helen A, Mintz H, Leah M. Best. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Current Opinion in Pediatrics 2009; 21: 182-187.

(12) González S. Retinopatía del Prematuro. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII. 2011; 596: 45-48.

(13) Reyes C, Campuzano A, Pardo M. Prevalencia de retinopatía en el prematuro. Arch Inv Mat Inf. 2011; III (3): 132-137.

(14) Instituto Nacional de Estadística de Venezuela (2009)

(15) Crespo et al. Caracterización del neonato con peso menor de 1500G asistido con ventilación mecánica. Hospital Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba. Año 2006- 2007.

(16) Giraldo M, Hurtado A. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en Medellín, 2003-2008. IATREIA. 2011; 24.

(17) Sánchez et al. Retinopatía en el prematuro menor a 1500 g expuesto a concentraciones altas de oxígeno suplementario. Incidencia en Yucatán. Hernández

(18) Hernández et al. Retinopatía del prematuro en la región de Murcia (España). Incidencia y gravedad. Archivos de la sociedad española de Oftalmología 2008; 83: 423-428.

(19) Portillo et al. Retinopatía del prematuro a nivel nacional. Universidad de San Carlos de Guatemala - Facultad de ciencias médicas, 2008.

(20) Cambas et al. Retinopatía del prematuro. Incidencia y factores de riesgo en la ciudad de Corrientes. Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda. 2004; 23(1):23-28.

- (21) Zimmermann M, Álvarez B. Causas de pérdida visual en niños: análisis retrospectivo de 496 casos. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2012; 86(3): 148-152.
- (22) Cervantes et al.
- (23) Darlow B, Hutchinson J, Henderson D. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network *Pediatrics*. 2009; 115(4): 990-996.
- (24) Flores C, Barrera G. Retinopathy of prematurity. Determination of some risk factors. *Boletín Médico del Hospital Infantil México*. 2009; 66 (2): 23-28.
- (25) Aparicio M, Balaguer A. Saturaciones diana de oxígeno demasiado bajas podrían aumentar la mortalidad de los prematuros extremos a pesar de disminuir el riesgo de retinopatía- *Evidencia Pediátrica*. 2010; 6: 61.
- (26) Reyes C. Prevalencia de retinopatía en el prematuro Septiembre diciembre 2011. *Archivos de Investigación materno Infantil*. Vol. III, No. 3
- (27) Zamorano C, Salgado M. Factores de riesgo asociado a retinopatía del prematuro. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148:19-25.
- (28) Martínez J, Martínez E. Incidencia de Retinopatía del Prematuro en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2015; 32(2): 82-86.
- (29) Cunha A, Dias J. Retinopatía da prematuridade e teste do reflexo vermelho: revisão bibliográfica. 2015; Vol. 2 N° 02.
- (30) Carvalho et al. Retinopatía da prematuridade no hospital da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. *Revista Ciência Em Extensão*. 2015; 11(3): 63-72.
- (31) Rodríguez. Incidencia y factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en el servicio de neonatología del Hospital Belén de Trujillo 2014.
- (32) Gallardo. Asociación entre preeclampsia y retinopatía de la prematuridad en recién nacidos pretérmino atendidos en el Hospital Belén- Trujillo 2009-2014.

- (33) Mancilla Y. Omega 3 como profilaxis en la retinopatía del prematuro. IAHULA. 2017. Trabajo especial de grado no publicado.
- (34) Camba L, Perapoch L, Martín B. Retinopatía de la prematuridad. Arch Esp Pediatr 2008; 444-447.
- (35) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-999.
- (36) Baker H. Surgical management of retinopathy of prematurity. Current Opinion in Ophthalmology. 2008; 19:384-390.
- (37) Martín B. Retinopatía de la prematuridad. Arch Esp Pediatr 2008; 444-447.
- (38) González VI, Ferrer NC, Pueyo RV. Uso de anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) en la retinopatía del prematuro. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011;86(7):207-208
- (39) Quinn G. The ideal management of retinopathy of prematurity. Eye Scientific Journal of the Royal College of Ophthalmologists. 2005; 19 (10): 1044-1049.
- (40) Seliga S, Kornacka M. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and corioamnionitis: A cohort study. Early Human Development. 2013; 89: 271-275.
- (41) Kim T, Sohn J, Pi S. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Pediatr Perinatol Epidemiol. 2004; 18: 130-134.
- (42) Lermann V. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. Río de Janeiro. J pediatr. 2006; 82: 27-32.
- (43) Gonzalez V, Ferrer N, et al. ¿Es la persistencia de Ductus arterioso un factor de riesgo para la retinopatía del prematuro? An Pediatr. 2011; 74: 25-30.
- (44) Labrada R, Vega P, González L, Peña Y. Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en la provincia Las Tunas. Rev Cubana Obst Ginecol. 2016; 19: 1-5.

- (45) Detección, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro. México: Secretaría de salud. 2010.
- (46) González V, Ferrer N, Pueyo R. Uso de anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) en la retinopatía del prematuro. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011; 86(7): 207–208.
- (47) Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Human Development (Ireland) 2008; 84: 77-82.
- (48) Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of Infants With Severe Retinopathy of Prematurity in Countries With Low, Moderate, and High Levels of Development: Implications for Screening Programs. Pediatrics. 2005; 115: 518-525.
- (49) Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. BMC Pediatrics 2005; 5: 1-8.
- (50) Curbelo QL, Durán MR, Mercedes VD, Broche HA, Dávila A. Retinopathy of prematurity. Rev Cub Pediatría. 2015;87(1):69-81.
- (51) Mena NP, Díaz CM. Factores nutricionales en la retinopatía del prematuro. Arch. argent. pediatr. 2011(109)1.
- (52) Chávez-Liñán B, Rojas-Rodríguez OA. Antecedentes Perinatales para Retinopatía del Prematuro en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2012; 29(2); 72-76.

www.bdigital.ula.ve