

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
“SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE”
Hospital General “Camilo Cienfuegos Gorriarán”**

**RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN PACIENTES ESPIRITUANOS:
CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PREDICTORES.**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

DRA. MIRIAM RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Sancti Spíritus

2017

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
“SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE”
Hospital General “Camilo Cienfuegos Gorriarán”**

**RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN PACIENTES ESPIRITUANOS:
CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PREDICTORES.**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Autora:

Dra. Miriam Rodríguez Rodríguez

Tutores:

Dr. C. Matilde Landín Sorí. Profesora Titular

Dr. C. José Alejandro Concepción Pacheco. Profesor Titular

Consultante:

Dr. C. Vicente Fardales Macías. Profesor Titular

Sancti Spíritus

2017

PENSAMIENTO

PENSAMIENTO

“La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda. Lo que llamamos casualidad no es ni puede ser sino la causa ignorada de un efecto desconocido.”

Voltaire

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, mi fortaleza y paz, quien nos da luz para comprender y discernir los complejos caminos de la ciencia. Gracias a Él por regalarme la vida, por hacerme sentir útil y disfrutar cada paso dado en lo personal y profesional. Sin su compañía sería imposible ver la esencia: sólo amando podemos avanzar en todo proyecto. ¡Soñar es posible si hay fe!

A mi tutor José Alejandro, promotor de este proyecto, quien vio más allá de lo existente, nos hizo creer en esta aventura, para hacer realidad un sueño.

A mi amiga y profe Mayra Mier, hizo que me enamorara del proyecto ROP, siendo hasta hoy paradigma de entrega y amor por su trabajo con los prematuros. También a todos los colegas en el servicio de Neonatología a lo largo de tantos años, a sus médicos y enfermeras, grandes héroes anónimos a quienes admiro.

A mi tutora Matilde Landín, que desde la distancia geográfica siempre ha estado muy presente, inspirando en cada una de sus sugerencias. También a su esposo Ramón Romero, cuya energía infunde fuerza. ¡Gracias a los dos!

A mi asesor Vicente, que con su sencillez y talento acompañó todo este proceso, para admirarlo cada vez más y agradecerle eternamente. A los profes Berto, Nélide y Cañizares, gracias por la confianza que nos inspiraron.

A Estherci, sin ella sería imposible retomar el camino cuando las fuerzas fallaban. Hermana, amiga, compañera en las risas y los llantos. Juntas hemos avanzado en este trayecto y así continuaremos, ¡mi admiración y cariño para ella y su familia!

A mi familia toda, quienes son fundamentales en mi existencia, de la que siempre he sentido mucho orgullo. A mis abuelitos: Neri, Pedrito, por el amor y apoyo, con su sencillez e incondicionalidad; a Manuel y Nena, parte de quien soy y de mi hogar.

A mis tías Martha y Carmita, esas segundas madres que la vida me ha regalado, una lejana aparentemente pero siempre cerca de mi alma, como eslabón fundamental en mi formación como ser humano y profesional. A mi tío Mongo, él sabe cuánto lo quiero; a la Gise, mi tía de alma. También a Sonita, por su cariño y alegría. A mis primos todos: Diane, mi flaca guerrera, Disly, Yoyi, Maikel, Mimi. A Lini, la menor, pero grande y especial. A Giselita, con sus nanos y Boris, por su contribución tan especial. A Dayi, ¡sobretudo es amiga eterna! A mi otra familia en Meneses, a mi cuñi Yane y a Yoa, con mis sobrinitos lindos.

A esos familiares que he escogido a lo largo de los años: mis amigos. Sin ellos no estoy completa, son parte esencial de mi existencia. Son hermanos reales, valiosos TODOS. A mi Pototo, por su apoyo espiritual y material, mi amigo eterno. La Yola, junto a Marian y toda la comitiva. Félix y Milo, junto a la Chabe y Felito, jamás olvidado. Idelsy, excelente ser humano, al igual que María Victoria y su familia. Marilín y el Chino, por su cariño y oportuna ayuda. Melva, Yami y Yixy, por sus presencias acertadas y cariño demostrado. A los que se preocuparon con sinceridad: Valero tan fiel, Migue y Julito, tan serviciales, Carmen y Noel en las búsquedas bibliográficas. A los profes de Sancti Spíritus y de la Comisión de Grado Territorial, los directivos de la Universidad y del hospital, a todos los colegas de trabajo, en especial a Yoyi y Noelito, a muchos de los pacientes. Cada palabra o acción motivadora fueron fundamentales, a todas y todos ¡¡MUCHAS GRACIAS!!

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A mis hijos, Manuel Alejandro y Ana Miriam, la principal fuente de inspiración en mi vida; el mejor regalo, de los tantos que Dios me ha dado. ¡Los amo!

A mis padres Juana Miriam y Manuel Sixto, motores impulsores de mi camino, en quienes siempre tuve apoyo y guía para no detener mi crecimiento como ser humano. Ella, mi Juana Po, con su dulzura y cariño, él con su respeto y disciplina. Ambos acompañándome, cada uno a su modo, pero haciéndome una hija feliz.

A mi esposo Yoelvis, pareja y amigo, sin quien sería imposible llegar al final de este largo trayecto. Por su apoyo más allá de los límites, su amor, paciencia, ternura, junto a esa capacidad tan suya de transmitirme paz, alegría y seguridad. Es de mis regalos, junto a Manu y Ani, un tesoro invaluable.

A mis niños prematuros, por y para quienes se realizó este trabajo.

SÍNTESIS

SÍNTESIS

El parto prematuro es un obstáculo para que los niños nazcan con un aparato visual maduro y se asocia a la aparición de retinopatía de la prematuridad (ROP). Fue realizado un estudio observacional analítico, en la provincia Sancti Spíritus desde el año 2004 al 2015, con el propósito de determinar la clínica, epidemiología y factores de riesgo de los pacientes, según el Protocolo Nacional de Pesquisa. La población estuvo conformada por 1 165 recién nacidos examinados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General “Camilo Cienfuegos Gorriarán”, presentados en dos etapas, una primera con los 751 neonatos del 2004 al 2011 y una segunda con los 414 del 2012 al 2015. Se emplearon el análisis descriptivo e inferencial, con la determinación de las tasas de incidencia y prevalencia, distribución de frecuencia de las variables clínicas en los 108 pacientes con la entidad, mayormente provenientes de los municipios Sancti Spíritus, Cabaiguán y Jatibonico. Predominaron los varones, el color de la piel blanca, los grados menos severos de ROP y recibieron láser 28 pacientes con criterio de tratamiento. Se analizaron los factores de riesgo, determinando mediante un árbol de clasificación los predictores de la ROP, que fueron la ventilación mecánica, edad gestacional baja y oxigenoterapia. La presentación de un modelo pronóstico para la aparición de la entidad en los pacientes que se examinen en el futuro, mostró una variante diferente de enfoque al análisis de sus factores de riesgo.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS

PENSAMIENTO

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

SÍNTESIS

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. ACTUALIDAD ACERCA DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO	11
1.1. Reseña histórica sobre la retinopatía de la prematuridad.....	11
1.2. Conceptos fundamentales acerca de la retinopatía de la prematuridad	15
1.2.1. Fisiopatología de la retinopatía de la prematuridad.....	15
1.2.2. Clasificación de la retinopatía de la prematuridad	17
1.2.3. Tratamiento de la retinopatía de la prematuridad.....	18
1.3. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad	19
1.4. La retinopatía de la prematuridad como un problema de salud	26
1.4.1. El empleo de los protocolos en la medicina y la oftalmología	27
1.4.2. Protocolos de manejo de la ROP en el mundo.....	28
1.4.3. La Retinopatía de la prematuridad en Cuba. Protocolo de manejo.....	29
Conclusiones Capítulo 1.....	30
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO	33

2.1. Tipo de estudio y población	33
2.2. Criterios de inclusión y salida	34
2.3. Instrumento para la recolección del dato primario	34
2.4. Métodos científicos y niveles de su empleo:	34
2.5. Procedimientos propios de la especialidad	35
2.6. Operacionalización de los indicadores epidemiológicos y variables.....	36
2.7. Procesamiento estadístico utilizado en el estudio	41
2.7.1. Estadística empleada	41
2.8. Consideraciones éticas	43
Conclusiones Capítulo 2.....	44
CAPITULO 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EXAMINADOS POR RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN LA PROVINCIA SANCTI SPÍRITUS	47
3.1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad. Etapa 2004-2011	47
3.1.1. Pacientes pesquisados en el Protocolo Nacional, diagnosticados con ROP y sus tasas de incidencia en la provincia	47
3.1.2. Tasas de prevalencia de ROP en la provincia	52
3.1.3. Características clínicas de los pacientes pesquisados por ROP en la provincia	54
3.1.3.1. Municipios de procedencia, sexo y color de la piel de los pacientes pesquisados y diagnosticados con ROP	54

3.1.3.2. Grados de retinopatía de la prematuridad desarrollados en los pacientes diagnosticados	59
3.1.3.3. Tratamiento aplicado en los pacientes con ROP	61
3.2. Los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad, 2012-2015	63
3.2.1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes	64
3.3. Características generales de los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de pesquisa de ROP durante el período 2004-2015	66
Conclusiones Capítulo 3.....	67
CAPÍTULO 4. FACTORES DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN LOS PACIENTES DE LA PROVINCIA SANCTI SPÍRITUS Y PREDICTORES DE SU DESARROLLO	70
4.1. Los factores de riesgo en los pacientes examinados en la pesquisa de retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus. 2004-2011.....	70
4.2. El desarrollo de retinopatía de la prematuridad y los factores de riesgo en los pacientes. 2004-2011.....	72
4.2.1. El Apgar bajo en los pacientes de la pesquisa de ROP	74
4.2.2. La edad gestacional al nacimiento en los pacientes de la pesquisa de ROP.....	77
4.2.3. El peso al nacer en los pacientes de la pesquisa de ROP	80
4.2.4. La oxigenoterapia en los pacientes con ROP.....	81
4.2.5. Otros factores de riesgo en los pacientes con ROP.....	83

4.3. Los factores de riesgo en los pacientes examinados y diagnosticados en el Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad. 2012-2015.....	85
4.4. Factores de riesgo en los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de pesquisa de ROP durante el período 2004-2015	86
4.5. Factores de riesgo predictores para el desarrollo de la retinopatía de la prematuridad en la provincia Sancti Spíritus. 2004-2011	87
4.6. Presentación de un modelo para pronosticar la aparición de retinopatía de la prematuridad	91
Conclusiones Capítulo 4.....	96
CONCLUSIONES	98
RECOMENDACIONES	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	
SIGLAS EMPLEADAS	

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La llegada de un niño resulta gratificante para la familia, este hecho puede verse afectado cuando ocurre un nacimiento prematuro. En Cuba, mediante el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI), el sistema de salud realiza un seguimiento de la embarazada desde el momento de la captación hasta la culminación de la gestación. El parto prematuro es un obstáculo para que los niños nazcan con un aparato visual maduro, pues se asocia a la aparición de retinopatía de la prematuridad (Retinopathy of Prematurity, ROP en inglés). Esta es una entidad relativamente joven en la oftalmología, descrita por primera vez por Terry en el año 1942, pero no fue hasta los años 80 del pasado siglo en que se clasificó adecuadamente. Ha generado una unión indisoluble entre oftalmólogos y neonatólogos. ¹

La ROP causa ceguera prevenible o tratable, en aquellos niños que nacen prematuros y se les interrumpe el desarrollo retiniano intrauterino. Está mayormente descrita en países ricos, o con un desarrollo en la neonatología que garantice su sobrevivencia. ²⁻⁴

Han existido múltiples estudios que intentan orientar a oftalmólogos y neonatólogos sobre los criterios adecuados para la pesquisa oportuna de ROP, son el Cryotherapy ROP Study (CRYO-ROP, 1988) ⁵⁻⁸ y el Early Treatment ROP Study (ETROP) ^{9, 10} los dos estudios multicéntricos más importantes sobre la entidad.

Diversos autores han presentado sus consideraciones sobre el tema, pero la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad (International classification for Retinopathy of Prematurity, ICROP en inglés) unificó criterios y facilitó

la continuación de grandes ensayos clínicos multicéntricos que contribuyeron a mejorar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad. Hasta la actualidad se mantiene la presentada en el año 2005. ¹¹⁻¹³

Se invocan en diferentes estudios una serie de factores de riesgo (FR) relacionados con el desarrollo de la ROP. ¹⁴⁻¹⁷ De manera general se habla de: transfusiones sanguíneas repetidas, episodios de hipoxia, acidosis, hipercapnia o hipocapnia, luz brillante en las unidades de atención al recién nacido, sepsis, tratamiento con indometacina, déficit de vitamina A y E, persistencia del conducto arterioso, falta de alimentación al pecho, esteroides postnatales, infección por *Candida*, administración precoz de hierro, utilización de eritropoyetina recombinante humana y administración postnatal de dexametasona. ¹⁸⁻²⁴

Otros factores descritos son la apnea severa, la hemorragia intraventricular (HI), el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), el uso de surfactante, las infecciones ^{19, 21, 22, 24-27} la hiperglicemia ²⁸⁻³¹ y el nacimiento por parto ³². También se han considerado de riesgo el sexo masculino y el color de la piel blanca. ^{33, 34}

A pesar de los múltiples estudios realizados en diferentes países ¹⁴⁻¹⁷ no existe uniformidad de criterios en cuanto a cuáles son los FR para el desarrollo y severidad de la ROP. En este tema son conocidos diversas investigaciones, entre ellas las de Brown, ¹⁴ Karna, ¹⁵ Rodríguez Hurtado, ¹⁶ Hakeem, ¹⁷ Blenclowe, ¹⁸ Jordan, ¹⁹ Kim ²⁰ y Liu. ²¹ Los FR más importantes, sin dudas, son los relacionados directamente con la prematuridad, a menor PN y EGN de los prematuros, mayores las posibilidades de presentar la entidad. ^{20, 35-41}

En Cuba se incluyen en el Protocolo Nacional de pesquisa de ROP los recién nacidos (RN) con los siguientes FR: Apgar bajo, embarazo múltiple, oxigenoterapia, ventilación mecánica (VM), transfusiones sanguíneas, uso de surfactantes, sepsis perinatal, SDR, apnea severa, HI, uso de esteroides, bajo peso (BP) extremo y EGN baja. Estos fueron definidos en el Primer Taller Nacional de ROP, en la provincia de Holguín. ⁴²

Justificación del estudio

La ceguera infantil tiene un impacto importante en el niño, su desarrollo, educación y vida futura; tanto desde el punto de vista emocional como económico. Por ello prevenirla es vital, mediante el diagnóstico temprano de sus causas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo alrededor de 39 millones de personas son ciegas y de ellas 1,4 millones niños. Entre estos infantes que quedan ciegos anualmente, la ROP es una de las tres primeras causas de ceguera prevenible o tratable, unida a la catarata congénita y la avitaminosis A. ⁴³

También la OMS, en su nota descriptiva número 363 del 2015, plantea que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros. ⁴⁴ La tasa oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos, los países con mayor número de nacimientos prematuros son: India, China, Nigeria, Pakistán, Indonesia, Estados Unidos, Filipinas, Brasil. ⁴⁵

La prematuridad constituye un reto, ya que para que exista una sobrevivida con calidad, deben confluir manejos obstétrico y perinatal adecuados, con atención multidisciplinaria conjunta y protocolos actualizados de prevención y tratamiento del parto; con una previa valoración del estado de salud del feto y su madurez. ⁴⁵

Desde el punto de vista tecnológico, ha mejorado el manejo del RN prematuro con el advenimiento de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), así como la introducción y desarrollo de la VM, la incorporación de técnicas de monitoreo no invasivo, el uso de corticoides prenatales y de surfactante exógeno. ^{25-27, 45, 46}

A mayor sobrevida del RN prematuro, aumenta la probabilidad de una ROP, con sus consecuencias invalidantes desde el punto de vista visual. En América Latina representa el 40% de las causas de ceguera infantil tratables. ⁴²

Es una enfermedad frecuente en países ricos, con un alto desarrollo tecnológico en las UCIN. Los pacientes que llegan a padecerla son RN que requieren atenciones neonatológicas de alto nivel para sobrevivir.

En Cuba, a pesar de las estrategias que el PAMI establece en cuanto al manejo obstétrico y neonatal para evitar el parto pretérmino, la prematuridad y la ROP son una realidad. La entidad en el año 2007 fue descrita como la primera causa de ceguera tratable en niños. ⁴²

En los prematuros la ROP implica la evolución a un daño visual que puede incluir alta miopía e incluso desprendimiento de retina parcial o total, esto lo convertiría en un paciente discapacitado visual. Todo ello trae consigo un daño en el desarrollo psicomotor, dificultades en el aprendizaje y las relaciones interpersonales.

Problema de investigación

Dada la baja tasa de mortalidad infantil cubana, así como la espirituana, que ofrece valores entre 3,2 y hasta 7,9 fallecidos por cada 1 000 nacidos vivos; cada vez es

mayor el número de recién nacidos prematuros. Por esta razón se incrementan los pacientes que deben ser examinados según el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP.

Son insuficientes los datos acerca de los FR de la ROP en la literatura cubana consultada, en ella se presentan contextualizaciones que hacen mayor énfasis en sus características clínicas y epidemiológicas.⁴⁷⁻⁵¹ No se han determinado a nivel de país los factores de riesgo que resultan predictores del desarrollo de la entidad.

En la provincia Sancti Spíritus existe una UCIN que muestra tasas de supervivencia en el RN menor de 1500 gramos (g) superiores al 80% en los últimos años, por lo que la pesquisa de ROP se desarrolla de manera constante. De esta manera son diagnosticados y tratados si es necesario, aquellos que desarrollan la entidad.

La autora, como parte de su línea investigativa, desarrolló un proyecto territorial desde el año 2005 hasta el 2010 sobre el comportamiento de la ROP en la provincia.

⁵² Los resultados obtenidos en el mismo, constituyeron el sustento para la realización del presente trabajo.

Planteamos como **problema científico**: ¿Qué características clínicas y epidemiológicas tienen los pacientes con retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus y cuáles son los factores de riesgo predictores de su desarrollo?

El **objeto** de esta investigación está relacionado con la retinopatía de la prematuridad y sus factores de riesgo.

Objetivo del estudio:

Determinar la clínica, epidemiología y factores de riesgo de los pacientes con retinopatía de la prematuridad en la provincia Sancti Spíritus desde el año 2004 hasta el 2015.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con retinopatía de la prematuridad en la provincia Sancti Spíritus.
2. Exponer los factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en los pacientes estudiados y determinar los que resultan predictores de su desarrollo.
3. Presentar un modelo pronóstico de la aparición de retinopatía de la prematuridad a partir de sus factores de riesgo predictores.

Diseño Metodológico del estudio

Se realizó un estudio observacional analítico en la UCIN del Hospital General “Camilo Cienfuegos Gorriarán” de la provincia Sancti Spíritus, desde el primero de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2015; en la población conformada por los RN prematuros que cumplieron los criterios de pesquisa.

Se emplearon el análisis descriptivo e inferencial, para la contextualización clínica epidemiológica e identificar los predictores de ROP en la población estudiada.

El estudio contó con la Introducción, seguida por el Capítulo 1, que presentó la actualidad acerca de la retinopatía de la prematuridad y sus factores de riesgo.

El Capítulo 2 de la investigación abordó la metodología empleada, el tipo de estudio, población, instrumento recolector, métodos, procedimientos propios de la especialidad, variables, estadística utilizada y las consideraciones bioéticas para desarrollar el trabajo.

El Capítulo 3 estuvo relacionado con el primer objetivo específico del estudio, se desarrolló la caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus en el período 2004-2015, a partir del procesamiento estadístico realizado a los indicadores epidemiológicos y variables clínicas de la entidad.

En el Capítulo 4 ofrecimos salida al segundo y tercer objetivos específicos de la investigación, al exponer los factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en los pacientes estudiados y determinar los que constituyeron predictores de ROP en Sancti Spíritus. Elaboramos además un modelo estadístico que establezca el pronóstico sobre la aparición futura de la entidad.

Posteriormente presentamos las Conclusiones y Recomendaciones, a continuación las Referencias Bibliográficas, para culminar con los Anexos que amplían las informaciones presentadas.

Los **beneficios esperados** con este estudio, que contribuyen a mejorar el manejo de la retinopatía de la prematuridad, son:

- Conocer, a partir de la contextualización realizada en el período, el comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes pesquisados por

ROP en la UCIN del Hospital “Camilo Cienfuegos Gorriarán” de la provincia Sancti Spíritus.

- Elevar el nivel de conocimientos de residentes, especialistas en oftalmología y personal de neonatología acerca del tema.
- Determinar los factores de riesgo predictores del desarrollo de ROP en la provincia en el período del estudio.
- Presentar un modelo pronóstico para la aparición de ROP a partir de sus factores de riesgo predictores, que oriente oportunamente al diagnóstico en los recién nacidos prematuros que se examinen en la pesquisa.
- Lograr una estrecha vinculación entre oftalmólogos y neonatólogos en el trabajo conjunto de la pesquisa de ROP.
- Mejorar la salud visual de los pacientes prematuros con riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad.

Las **limitaciones del alcance de la investigación**, están relacionadas con:

- El desconocimiento, previo a la realización de esta investigación, acerca de cómo se comportan los factores de riesgo en los pacientes que desarrollan ROP en la provincia Sancti Spíritus, así como sus predictores.
- No se trata de un estudio multicéntrico en las UCIN donde se pesquisa retinopatía de la prematuridad.
- Los factores de riesgo de los pacientes pesquisados no se reflejan en la estadística que recoge el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP, lo que

obstaculiza determinar en el país cuáles son los principales predictores del desarrollo de la entidad.

La **novedad científica** de este estudio radica en presentar una contextualización clínica y epidemiológica de la retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus. A partir de ella y con la determinación de los factores de riesgo predictores del desarrollo de la ROP, mediante un análisis inferencial, se presenta un modelo que pronostique la probabilidad de desarrollar ROP en los prematuros que se examinen. La variante de análisis estadístico empleada en el trabajo no se recoge en la literatura revisada en el país sobre el tema.

CAPÍTULO 1

ACTUALIDAD ACERCA DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO

CAPÍTULO 1. ACTUALIDAD ACERCA DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO

En este capítulo abordamos una reseña histórica de la ROP, desde sus inicios hasta la actualidad; además de considerar su fisiopatología, la clasificación, sus factores de riesgo y pilares de tratamiento.

Presentamos el empleo de los protocolos en la medicina y la oftalmología, el manejo de la ROP en Cuba y Sancti Spíritus, como provincia que forma parte del trabajo con el Protocolo Nacional de Pesquisa.

1.1. Reseña histórica sobre la retinopatía de la prematuridad

La ROP fue descrita en el pasado siglo XX, año 1942, por un oftalmólogo de Boston, Theodore Lasater Terry (1899-1946). Se le llamó Síndrome de Terry y Síndrome de Boston, pero en el año 1944 Henry Messenger le dio el nombre de Fibroplasia Retrolental (retrolental fibroplasy, RLF en inglés) que significa tejido cicatrizal detrás del cristalino. ^{1,2}

Todo esto se describió ante la presencia de una masa blanquecina por detrás del cristalino o lente, en niños ciegos cuyo único antecedente era la prematuridad. Se describieron “epidemias” de pacientes con estas características. ^{1, 2, 53, 54}

Luego del descubrimiento de este Síndrome de Terry, el mismo cursó por años de estudio, hasta ser denominado ROP. La RLF llegó a ser un término solamente usado para las etapas cicatrizales. ^{2, 53, 54}

En sus inicios se describieron varias epidemias de niños con RLF, episodios que unieron a oftalmólogos y neonatólogos en la búsqueda de una solución al problema. La primera gran epidemia ocurrió entre el 1948-1952, se diagnosticaron diez mil niños ciegos y siete mil de ellos en Estados Unidos. ^{2, 55}

Ya en 1951 la australiana Kate Campbell relacionó la RLF con la administración de oxígeno a recién nacidos, terapia que se introdujo en los Estados Unidos y otros países industrializados a finales de los años 30 y comienzos de los 40 del siglo XX, su uso se generalizó por todo el mundo. ^{2, 54}

La RLF era un gran problema en Estados Unidos, donde la oxigenoterapia era una rutina, Campbell y Parmelee la relacionaron con la aparición de la entidad. Todo esto llevó a un control estricto de su uso en las unidades de cuidados neonatales de Estados Unidos. Ocurrió entonces una disminución brusca de la incidencia de problemas oculares en prematuros, pero aumentó drásticamente el daño cerebral severo y las muertes en RN. ^{2, 54, 55}

El desconocimiento de la RLF y la posible relación con la oxigenoterapia promovieron grandes discusiones y se creó en 1952, en Estados Unidos, la Cooperativa Nacional para el estudio de Fibroplasia Retrolental que interesó a pediatras y oftalmólogos. ^{2, 55}

A partir de 1960 se pudo disponer de mezcladores y analizadores de oxígeno, lo que ofreció la posibilidad de controlar y conocer la dosis a utilizar. A inicios de los años 70

se pudo disponer de las mediciones de presión parcial arterial de oxígeno y en los 80 la monitorización de su saturación. ^{2, 54, 55}

Como consecuencia de este desarrollo tecnológico se produjo un aumento en la supervivencia neonatal, bajó el índice de compromiso neurológico y aumentó el número de pacientes con RLF. En 1979 se diagnosticaron en Estados Unidos 546 ciegos por esa causa. Se habló entonces de una segunda epidemia, donde los avances técnicos y científicos aumentaban la sobrevida de prematuros más pequeños y de más bajo peso, con mayor supervivencia de RN con retinas propensas a desarrollar la entidad. ²

Es en los años 80 cuando se decide denominarla Retinopatía del Prematuro y dejar el nombre de Fibroplasia Retrolental para los grados cicatrizales de la entidad. Todo esto gracias a la difusión de la oftalmoscopia binocular indirecta (OBI), que permitió una mejor observación del desarrollo de la enfermedad. ¹¹⁻¹³

En 1984, un grupo de oftalmólogos expertos en ROP, interesados en crear un patrón para sus hallazgos clínicos, establecieron la ICROP, con varias actualizaciones que ha facilitado su estudio. ¹¹⁻¹³

Se crearon diferentes programas de pesquisa para el diagnóstico de ROP a nivel mundial, en aquellos países que disponían de los recursos necesarios para esta tarea tan compleja, así se establecieron líneas de trabajo que permitieron examinar a los RN con riesgo. Estos aspectos se actualizan periódicamente a medida que aumentan los conocimientos sobre la entidad. ¹⁴⁻²¹

Desde el año 1997 se inició en América Latina un serio trabajo para la incorporación de los servicios de salud regionales, así como de oftalmólogos y neonatólogos, en función de la ROP (Primer Taller Regional de sensibilización con la retinopatía de la prematuridad, Ecuador 1997) y se crea el Grupo NO ROP para los países de América Latina. En septiembre de ese mismo año se inicia el programa en Cuba, y el Hospital Universitario “Eusebio Hernández” fue el primero en llevarlo a cabo. ⁴²

VISION 2020 es la iniciativa mundial para la eliminación de la ceguera evitable. La OMS y las agencias internacionales para su prevención, crearon en el año 1999 el Programa VISION 2020 “El derecho a ver”. En Cuba, a partir del 2000, coauspiciado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y la organización no gubernamental Christian Blind Mission (CBM), comenzó el proyecto “Prevención de Ceguera por ROP”, para el cual se realizó un entrenamiento escalonado en 11 provincias del país, en función de la detección, diagnóstico y tratamiento precoz de la entidad, como causa de discapacidad visual evitable. ⁵⁶

En el año 2007 se evaluó con la CBM la extensión de este trabajo, con la inclusión del Ministerio de Educación, en particular con la enseñanza especial, para denominar este proyecto “Apoyo a la rehabilitación visual de escolares con baja visión (2007-2012)”.

Por sus resultados se extendió el proyecto, ahora como “Apoyo al pesquisaje de ROP y servicios de diagnóstico y rehabilitación de la baja visión en Cuba Fase II”. ⁵⁶ Sancti Spíritus es una de las provincias del país que se incluyó en este trabajo.

1.2. Conceptos fundamentales acerca de la retinopatía de la prematuridad

Se presentan para abordar este acápite aspectos esenciales de la fisiopatología, clasificación, FR y tratamiento de la ROP.

1.2.1. Fisiopatología de la retinopatía de la prematuridad

La fisiopatología de la ROP es compleja, y su etiología multifactorial, donde el principal rol lo juega la prematuridad extrema. Ningún estudio ha sido determinante en definir un factor causal único de esta enfermedad. Se sabe que mientras más prematuro sea un niño y tortuosa sea su evolución clínica, tendrá un mayor riesgo de desarrollarla. ^{20, 21, 35, 36}

La retina inmadura del prematuro puede seguir un proceso de desarrollo normal luego del nacimiento y alcanzar la madurez retinal, sin desarrollar ROP. En otros casos puede existir un daño que altere este proceso de desarrollo retinal normal, se origina así la retinopatía. ^{20, 21, 57, 58}

Es importante conocer que la ROP es una microangiopatía vasoproliferativa que acontece en algunos RN inmaduros, de etiología desconocida y de carácter multifactorial. Durante la embriogénesis del ser humano en el ojo, la vasculogénesis normal de la retina se inicia en la semana 16 de vida intrauterina, mediante un precursor mesenquimal que aparece en el nervio óptico, que avanza hacia la periferia y la alcanza entre las 36 y 38 semanas en el lado nasal de la retina, y entre las 40 y 45 semanas en el lado temporal de esta estructura. ⁵⁹

Para el desarrollo vascular retinal normal hay dos teorías: vasculogénica y angiogénica. En la primera, a partir de células fusiformes, se desarrollan células

endoteliales que conforman cordones sólidos; los que luego se ahuecan y dan lugar a los nuevos vasos. En la segunda, a partir de vasos ya existentes, se desarrollan brotes que formarán los nuevos. Ambas teorías se complementan. ⁵⁹

Son determinantes en este desarrollo vascular sustancias mediadoras, como el VEGF (Vascular endothelial growth factor o factor de crecimiento vascular endotelial) y el IGF (Insulin-like Growth Factor). El VEGF es el primer y principal regulador de la angiogénesis y forma parte de todas las etapas de este mecanismo, es un mitógeno específico de las células endoteliales y participa en el desarrollo normal de los vasos. Por su parte el IGF es de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico) y constituye un factor independiente del oxígeno. Resulta permisivo de la acción del VEGF y la vascularización normal de la retina depende de sus niveles óptimos. ⁶⁰⁻⁶⁷

A la llegada de un RN prematuro, por su inmadurez pulmonar, debe incorporarse oxígeno; necesario para la vida y función cerebral. Esto inhibe el estímulo de crecimiento de los vasos retinales y se produce un “falso estado de normalidad”. Esto forma una zona de retina sin vasos (isquémica o avascular) y una zona de retina vascularizada. ^{19, 59, 68-71}

Cuando al RN se le quita el apoyo ventilatorio que recibía, queda expuesto a su propia respuesta respiratoria, se produce un desbalance entre la necesidad y el aporte de oxígeno del sector de retina que ha madurado luego de que se detuviera el desarrollo vascular. ^{19, 59, 68-71}

Ocurre entonces una hipoxia retiniana, que produce como respuesta sustancias vasoproliferativas. Si continúa el proceso ya hay crecimiento fibrovascular y de

nuevos vasos que avanzan desorganizadamente, en lugar de ir de manera horizontal en la superficie de la retina; toman una dirección vertical hacia el interior del ojo, es decir hacia el vítreo. ⁶⁸⁻⁷¹

Si la enfermedad avanza llegará al desprendimiento de retina parcial, que afecte la mácula o no, hasta el desprendimiento de retina total o la antiguamente llamada FRL; donde, de no realizar maniobras quirúrgicas oportunas, el pronóstico visual ya es sombrío. ⁶⁸⁻⁷¹

La inmadurez del prematuro hace que la retina sea más vulnerable en presencia de determinados eventos neonatales, considerados también FR para el desarrollo y evolución de la ROP. Todos ellos influyen en la fisiopatología antes descrita, para desencadenar estos episodios de hipoxia e hiperoxia que desequilibran la vascularización normal de la retina. ^{9, 10, 20, 21}

1.2.2. Clasificación de la retinopatía de la prematuridad

Para clasificar la ROP fueron necesarios muchos años, con varias investigaciones aisladas, hasta que comenzaron los estudios multicéntricos, el CRYO-ROP ⁵⁻⁸ y ETROP ^{9, 10}

A partir de estos surgió la ICROP ¹¹⁻¹³ (asumida por los estudiosos del tema y vigente hasta la actualidad en su versión del año 2005, a la cual nos adscribimos).

Esta clasificación (Anexo 1) ha permitido enfocar la enfermedad de acuerdo a cuatro elementos claves (establecidos por la ICROP). Estos son:

1. Zona de retina comprometida.
2. Etapa clínica de la enfermedad.

3. Enfermedad plus.
4. Extensión de la enfermedad.

Es importante tener en cuenta lo antes descrito, para entender que los niños no nacen con ROP, sino que debe producirse algún cambio biológico después del nacimiento, que hace que la misma se desencadene. Este es un hecho fundamental a la hora de planificar una estrategia de pesquisa.

1.2.3. Tratamiento de la retinopatía de la prematuridad

Desde el punto de vista clínico el problema de la ROP incluye dos aspectos: por una parte está todo lo relacionado al diagnóstico de la enfermedad, y por otra, qué hacer frente a un caso que requiere tratamiento.

El diagnóstico adecuado de la ROP sólo se logra mediante un programa de pesquisa regular en la unidad de neonatología, a la cual debe ir un oftalmólogo entrenado a realizar el fondo de ojo con OBI, de acuerdo a las normas establecidas. Este es el aspecto más importante en el manejo de la entidad. ^{72, 73}

Aunque se han propuesto y llevado a cabo diferentes variantes terapéuticas, como la crioterapia y la fotocoagulación con láser, no se ha encontrado un tratamiento totalmente efectivo para curar todos los pacientes diagnosticados; pues aquellos con ROP agresiva pueden avanzar a los grados IV y V, a pesar de aplicárseles oportunamente. Se describen entonces otras terapéuticas como el cerclaje en la cirugía convencional del desprendimiento de retina, la vitrectomía láser y el uso de sustancias antiangiogénicas. ⁷⁴⁻⁸⁴

Actualmente el tratamiento de elección es la ablación de la retina avascular con láser, este requiere menor manipulación del ojo, es menos traumático, más fácil de aplicar cuando la retinopatía es posterior y además induce menos miopía. ⁷³ La crioterapia, no obstante, es una opción más cuando no se cuenta con láser. ⁵⁻⁸

Un pequeño porcentaje de pacientes, a pesar del tratamiento, evoluciona al desprendimiento de retina parcial o total. Se requieren entonces otros esquemas terapéuticos. En este caso se emplean medicamentos intravítreos, para detener la génesis de nuevos vasos que crecen hacia el vítreo y traccionan la retina. Se desarrollan estudios multicéntricos que combinan ambos métodos, es decir, el láser y los antiangiogénicos. ⁷⁴⁻⁹⁰

1.3. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad

Los FR que determinan si la evolución de la ROP será en un sentido o en otro, no pueden ser bien controlados. Lo que sí está claro es que, si ocurriese en un RN prematuro con FR, cuanto más posterior en la retina del globo ocular ocurra la detención de los vasos (stop vascular) y mayor sea la extensión de retina sin vasos (avascular), peor será el pronóstico de ese paciente. Este concepto es tan importante que condiciona el sistema de clasificación de la ROP.

Se considera la existencia de una serie de FR que apuntan hacia la seriedad de una ROP, el bajo PN y las horas de VM con altos niveles de oxígeno son dos de los factores más importantes en el desarrollo de la misma. Inicialmente ese efecto biológico se atribuyó al oxígeno; sin embargo, se sabe que son más peligrosas la hipoxia y las fluctuaciones de la saturación sanguínea. ^{14, 16, 17, 24-27, 91}

Los FR considerados por el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP en Cuba incluyen:

1.- Apgar bajo: La anestesista Virginia Apgar fue la primera en proponer, en el año 1952, un sistema de puntos para evaluar el estado del RN en los primeros minutos siguientes al nacimiento. A partir de ese momento, este sistema de puntuación comenzó a utilizarse en todas las salas de parto, por ser un método con el que se determina fácilmente y con rapidez el estado clínico y la efectividad de la reanimación o resucitación.⁹²

Estableció realizarlo en el primer minuto de vida; lo que ofrece una medida de la transición inmediata a la vida extrauterina. Luego a los cinco minutos, por constituir una medida de la capacidad del neonato para recobrase del estrés del nacimiento. Los puntos deben ser asignados en ambos casos por el mismo observador (médico o enfermera reanimadora).⁹²

Los criterios utilizados para la puntuación están basados en cinco signos clínicos, que son en orden de importancia los siguientes: frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, respuesta refleja y coloración. A cada signo se le atribuye un valor de cero a dos puntos, debe realizarse una suma total de los cinco componentes. Un neonato vigoroso puede alcanzar una puntuación desde siete hasta diez, se encontrará moderadamente deprimido si la puntuación obtenida es de cuatro a seis y severamente deprimido si es de cero a tres.⁹²

Hay determinados factores que pueden afectar la puntuación de Apgar, estos son: la prematuridad (un RN prematuro sano, sin evidencia de anoxia, acidemia o depresión

neurológica, puede tener una baja puntuación de Apgar solamente por su falta de madurez), drogas administradas a la madre, enfermedades pulmonares, enfermedades musculares, insuficiencia circulatoria, traumatismo obstétrico, enfermedades del sistema nervioso central, alteraciones mecánicas y asfixia. ^{21, 92}

2 y 3.- BP extremo y EGN baja: en este caso se habla de aquellos RN con un PN igual o inferior a los 1 000 gramos, así como una EGN igual o inferior a las 30 semanas. Estos son, los FR que se encuentran relacionados directamente con la prematuridad. A menor PN y EGN de los prematuros, mayores las posibilidades de presentar la ROP. ^{16, 21, 35-41}

4.- El uso de surfactantes ha sido motivo de numerosos ensayos clínicos, por ser un tratamiento profiláctico que reduce la mortalidad y las complicaciones pulmonares de los RN ventilados con SDR. Se han comparado el uso temprano de reemplazo con surfactante y su administración selectiva posterior, el primero es más útil en el SDR. Una cuestión importante, es si administrar tempranamente el surfactante con VM breve planificada, seguido de la extubación inmediata. Esto es mejor que administrarlo selectivamente cuando el SDR ha empeorado y causa insuficiencia respiratoria que requiere VM. ^{19, 21, 22, 27, 93}

5.- El tratamiento con esteroides para evitar la enfermedad crónica pulmonar y disminuir el tiempo de VM en los RN prematuros se ha relacionado con la ROP. Se ha planteado que el uso tardío (después de la tercera semana de vida) y prolongado (dos o más semanas) de esteroides sistémicos incrementan el riesgo a desarrollar ROP. El papel que juegan en su aparición no ha sido aclarado aún, pero las

modificaciones en los niveles de VEGF e IGF-1 provocadas por los esteroides sistémicos, son un camino para esclarecer la génesis de la enfermedad. ¹⁶⁻¹⁷

6.- Las sepsis del niño prematuro están ligadas a su grado de inmadurez y la incompetencia de su sistema inmunológico, que lo hacen particularmente susceptible. Las infecciones favorecen la liberación de toxinas y la producción de radicales libres con acción en el endotelio vascular y efecto endotóxico sobre la retina. ¹⁸⁻²³

Los trastornos en la regulación del tono vascular con hipotensión y las fluctuaciones en la saturación de oxígeno que se producen, afectan la perfusión de la retina y favorecen la isquemia. El organismo inmaduro del prematuro trata de aumentar su respuesta inflamatoria sistémica, al liberar factor de necrosis tumoral, mediador pro inflamatorio involucrado en la génesis de la ROP. Las infecciones micóticas, principalmente por especies de *Cándida*, se han asociado a una mayor proporción de ROP severa entre los RN más inmaduros. ^{18-23, 25-27, 94, 95}

7.- La VM se define como la técnica por la cual se realiza el movimiento de gas hacia y desde los pulmones, por medio de un equipo externo conectado directamente al paciente. Sus objetivos clínicos pueden ser muy diversos: mantener el intercambio de gases, reducir o sustituir el trabajo respiratorio, disminuir el consumo de oxígeno sistémico y/o miocárdico, conseguir la expansión pulmonar, permitir la sedación, anestesia y relajación muscular, entre otras. Puede realizarse mediante presión negativa extratorácica o presión positiva intermitente. ^{14-17, 46}

8.- Oxigenoterapia: el oxígeno, que desde su descubrimiento hace más de 200 años, se ha administrado a RN de todo el mundo, más que cualquier otro tratamiento neonatal y muchas veces sin límites ni control, es un factor de gran importancia en el desarrollo de esta entidad. Su monitorización es la intervención diseñada para mantener los niveles dentro de rangos aceptables, con el propósito de reducir los episodios de hipoxia e hiperoxia, así como la variabilidad de sus niveles. ^{19, 59, 68-72}

La saturación óptima de oxígeno para los prematuros de BP al nacer no está bien establecida. Aunque no se conoce aún cuál es la dosis suficiente para el consumo requerido, sí se sabe que administrarlo provoca daño en la retina, fundamentalmente los episodios alternantes de hipoxia e hiperoxia y las fluctuaciones en los valores del oxígeno arterial. ^{91, 94, 95}

Los cambios bruscos, como el descenso rápido y exagerado en los valores de la fracción inspiratoria de oxígeno, producen más neovascularización y hace que la ROP sea más grave. ^{19, 59, 68-72, 91, 94, 95}

Hoy se sabe que niveles de fracción inspiratoria de oxígeno, para mantener saturaciones entre 95 y 100%, son potencialmente peligrosos. A mayor coeficiente de variación, mayor es el riesgo de ROP. Se ha demostrado que las diferencias en los valores de saturación no tienen impacto en la supervivencia, pero sí en el desarrollo de grados avanzados. ^{19, 59, 68-72}

9.- Las transfusiones sanguíneas se han asociado con la ROP, administradas en las primeras semanas de vida aumentan la disponibilidad del oxígeno tisular y por tanto el estrés oxidativo. El RN a término tiene un 75% de hemoglobina fetal y un 25% de

hemoglobina adulta. El prematuro puede tener hasta un 97% de hemoglobina fetal, que interacciona muy pobremente con el compuesto que facilita la liberación de oxígeno a los tejidos, el 2-3 Difosfoglicerato, esto ocasiona escasa liberación a nivel tisular. ¹⁸⁻²³

La hemoglobina adulta interactúa muy bien con el 2-3 Difosfoglicerato por lo que aumenta la liberación de oxígeno a los tejidos. Las transfusiones con sangre o concentrados de hematíes, procedentes de donantes adultos, hacen que este aumente en sangre. ¹⁸⁻²³

10.- El embarazo múltiple determina cuatro veces mayor mortalidad perinatal que la gestación simple. También implica un mayor riesgo de prematuridad, prolapso del cordón, anoxia en el parto del segundo gemelo, restricción del crecimiento, anomalías estructurales y riesgo de ROP severa. ^{14-23, 96}

La probabilidad de que un niño nacido de parto múltiple sea incluido en el protocolo de pesquisa de ROP es mayor a la de uno proveniente de parto simple. La entidad tiene una considerable incidencia en este grupo de pacientes. ⁹⁶

Los gemelos, a pesar de poseer igual EGN, no reciben la misma nutrición ni flujo vascular intrauterino, esto determina una desigual vascularización retiniana. Uno de ellos suele presentar un área de retina mayor sin vascularizar, habitualmente es el de menor PN. ⁹⁶ La relación del desarrollo de algún grado de la enfermedad en el segundo gemelar, es defendida por muchos autores. ^{14-23, 96}

11.- El SDR es un síndrome de etiología variada, en el cual hay una respiración anormal con alteraciones del intercambio gaseoso, la oxigenación y la eliminación del

anhídrido carbónico, que se ha relacionado con el desarrollo de la ROP. Es la causa más importante de enfermedad y muerte de los RN prematuros. Sus tratamientos habituales incluyen suplementos de oxígeno y presión positiva continua en las vías respiratorias. ^{19, 21, 22}

En los pacientes con SDR grave se usa la administración de surfactante durante la VM. Aunque este tratamiento mejora los resultados clínicos, la VM puede causar lesión de los pulmones en los RN con SDR, contribuir a la aparición de enfermedad pulmonar crónica y de displasia broncopulmonar. ^{25-27, 73, 74}

12.- La apnea severa es la interrupción de la respiración por más de 20 segundos, debido a la inmadurez del centro respiratorio. Produce un efecto hipóxico-isquémico encefálico y es otro factor que se relaciona con la ROP. No sólo estimula la neoformación vascular a partir de la hipoxia que genera, sino que agrava el daño que ya pueda existir en la retina. ^{14, 17, 20}

13.- Las HI se han relacionado con la ROP, las más graves se asocian al grado III. Se ha visto una similitud entre la circulación del sistema nervioso central y la de la retina, lo cual implica una influencia simultánea sobre ambas cuando se comprometen. La inestabilidad del flujo sanguíneo en la matriz germinal es la patogenia más importante de la HI. ^{19, 21} Los prematuros bajo condiciones hemodinámicas inestables son más susceptibles a su aparición y a una ROP. Además se ha propuesto una relación entre radicales libres, hemorragia intraventricular y ROP. ^{19, 21, 22}

La terapia con surfactante produce una rápida mejoría de la oxigenación. Si no se produce una respuesta lo suficientemente rápida frente a los cambios de inducidos, los niveles de presión parcial de oxígeno serían muy elevados durante períodos variables de tiempo en las primeras etapas de la vida postnatal. ^{19, 21, 22, 25-27}

1.4. La retinopatía de la prematuridad como un problema de salud

Estudios epidemiológicos realizados informan sobre la magnitud del problema de la ceguera y la baja visión en la población mundial. A principios de los 90 la estimación del número de personas ciegas en el mundo, según la OMS, era de 38 millones. La estimación teórica para el año 1996 se suponía en 45 y para el año 2020 de 76 millones, esta extrapolación se considera si existieran los mismos condicionantes, crecimiento poblacional y no adopción de mejoras sanitarias. ⁴³

Ante esta perspectiva la OMS, propone la iniciativa “VISION 2020”, para eliminar las causas de ceguera evitable en el mundo. ⁹⁷

La OMS considera prioritarias varias entidades, sólo cuando estas no sean un problema para la salud pública, se dedicarán recursos a las demás. Para cumplir los objetivos del programa se incluyen: catarata, tracoma, oncocercosis, ceguera en la infancia, errores refractivos, baja visión, retinopatía diabética, glaucoma, degeneración macular asociada a la edad, opacidades corneales y enfermedades genéticas oculares. ⁴³

En el caso de la ceguera infantil, se incluye el período comprendido desde el nacimiento hasta los 17 años. El retraso en el tratamiento de las causas que la provocan puede ocasionar discapacidad visual, por lo que precisa atención precoz.

En países pobres las causas fundamentales de ceguera infantil prevenible son: deficiencia de vitamina A, opacidades corneales por sarampión, uso nocivo de remedios tradicionales, ophthalmia neonatorum y catarata rubeólica. ⁴³

En países más desarrollados se incluyen por la OMS las siguientes causas: ROP, enfermedades del nervio óptico y vías ópticas superiores, glaucoma y anomalías congénitas. ^{43, 97}

En muchos países de América Latina con menor desarrollo, la ceguera por ROP es hoy un problema emergente. Hay en el mundo 50 000 niños ciegos por esta causa y las dos terceras partes de ellos, viven en América Latina. ^{43, 97}

Esta alarmante situación, considerada como la tercera epidemia de ROP, se debe fundamentalmente a la falta de recursos, a las elevadas tasas de nacimientos prematuros y al aumento de la ROP severa en la extrema prematuridad ^{42, 43, 97}

También se debe a la falta de conciencia ante el problema, el insuficiente número de profesionales adiestrados en el diagnóstico y tratamiento de la ROP y a la limitación de los programas de pesquisa en las UCIN. ^{43, 97}

1.4.1. El empleo de los protocolos en la medicina y la oftalmología

Según el diccionario de la Real Academia Española (DRAE), ⁹⁸ protocolo es: la regla ceremonial diplomática o palatina establecida por decreto o por costumbre. El término proviene del vocablo latín protocollum, y este del griego, deviene de protos, primero y kollom, pegar, y refiere a la primera hoja pegada con engrudo, la primera hoja en la que se marcan unas determinadas instrucciones. Plan escrito y detallado de un experimento científico, ensayo clínico o una actuación médica.

En el desarrollo de las ciencias médicas el uso de los protocolos, en aras de unificar criterios para mejorar el manejo de las enfermedades, cada vez es más difundido. Según la Enciclopedia de salud ⁹⁹ es la relación escrita de instrucciones a seguir para la prestación de asistencia por una enfermedad concreta.

En el mundo el empleo de los mismos en las ciencias médicas se hace cada vez más frecuente, en la medida que el nivel de conocimientos avanza, resulta imprescindible unificar criterios por parte de los investigadores a nivel mundial. ¹⁰⁰

En la medida que se actualizan en el mundo las causas de ceguera en la infancia, para lograr la erradicación de aquellas que son prevenibles, ¹⁰¹ el sistema de salud cubano también se involucra. En la especialidad de oftalmología se elaboraron y publicaron manuales para unificar el manejo de las distintas enfermedades, como parte de un proceso renovador que el Instituto Cubano de Oftalmología (ICO) “Ramón Pando Ferrer” lleva a cabo desde el año 2009, dentro del desarrollo de la histórica y revolucionaria “Misión milagro”. ^{102, 103}

La ROP no escapa a este nivel de protocolización, como una de las entidades oftalmológicas en la infancia con mayor prioridad.

1.4.2. Protocolos de manejo de la ROP en el mundo

Existen a lo largo de la historia de la ROP múltiples enfoques para su manejo, comenzando desde la época en que se denominaba RLF. ⁵³⁻⁵⁵ Los diferentes programas de pesquisa para su diagnóstico, sugerían el momento del examen oftalmológico y la frecuencia del seguimiento según la evolución del paciente; para definir el tratamiento. Esto se ha actualizado periódicamente. ¹⁴⁻²¹

Tanto oftalmólogos como neonatólogos se han enfrascado en el tema, es el CRYO-ROP el estudio pionero que combinó ambas especialidades. ⁶⁻⁸

1.4.3. La Retinopatía de la prematuridad en Cuba. Protocolo de manejo

En Cuba, un país en vías de desarrollo y con un sistema social basado en la equidad, existe un excelente sistema de salud pública que garantiza el acceso gratuito de toda la población a los servicios médicos.

El elevado nivel científico de los profesionales de la salud y la existencia de UCIN en todo el país, hacen posible la supervivencia de RN muy inmaduros, lo que puede favorecer la presencia de ROP.

El Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP en el país se aplica desde la primera década del presente siglo (ver Anexo 2). Se denomina pesquisar ⁹⁸ a la acción de hacer búsqueda de información. Es la indagación que se hace de algo para averiguar la realidad de ello o sus circunstancias. Este protocolo garantiza la búsqueda de pacientes con riesgo de padecer la entidad, en un trabajo conjunto de oftalmólogos y neonatólogos. A partir de él se examinan todos los prematuros que nacen con 35 semanas o menos de EGN, PN igual o por debajo de 1 700 gramos y/o con algún FR para desarrollar ROP, siempre con sugerencias por parte de los neonatólogos.

En el Anexo 2 se muestran las especificidades del mismo, ya que una vez diagnosticada la ROP, la conducta depende del nivel y la condición de los grados y zonas afectadas. No sólo se reflejan allí las indicaciones de tratamiento, sino de retratamiento de los pacientes con ROP.

Después de egresar del servicio de neonatología, los controles continúan, pero en consulta externa. Estos incluyen exámenes hasta el primer año de vida de los pacientes, realizado conjuntamente entre las consultas de ROP e intervención precoz; ^{103, 104} cuyo vínculo garantiza que se brinde seguimiento, para lograr un desarrollo visual adecuado. La autora mostró sus resultados al respecto ¹⁰⁵ en el año 2014.

En ocasiones, los pacientes prematuros deben ser trasladados a centros oftalmológicos de referencia para su exploración y tratamiento, con el desplazamiento aumenta su morbilidad. ^{57, 59}

Ya funciona en algunos países la telemedicina, ¹⁰⁶⁻¹¹⁵ que mediante la adquisición de imágenes fundoscópicas digitales y su transmisión a estos centros, ofrece la oportunidad de identificar pacientes en riesgo, para facilitar el desarrollo y realización de ensayos clínicos multicéntricos.

Aun cuando Cuba no dispone de las novedosas técnicas diagnósticas para el manejo de la ROP que existen en el mundo, se puede garantizar el diagnóstico oportuno de la entidad mediante el Protocolo Nacional vigente. ¹⁰²

Conclusiones Capítulo 1

Luego de revisar el estado del arte de la retinopatía de la prematuridad, ofrecemos como ideas fundamentales las siguientes:

La ROP es una entidad causante de ceguera prevenible, si se detecta oportunamente, mediante una pesquisa dirigida a los recién nacidos con factores de

riesgo, se logran un diagnóstico y tratamiento adecuados. Existen varios países involucrados para evitar las invalideces que ocasiona.

El manejo de la ROP incluye diversos criterios, coinciden en la mayoría de los pacientes la edad gestacional baja y el bajo peso al nacer.

La ROP se clasifica en cinco etapas fundamentales, pero a partir del grado III en adelante es que comienza el riesgo de daño visual. Para su tratamiento existen múltiples terapias, como la crioterapia, la fotocoagulación con láser, la cirugía convencional de desprendimiento de retina, vitrectomía y terapia con antiangiogénicos, pero en nuestro país se emplea fundamentalmente el láser.

Cuba considera como una prioridad el diagnóstico, seguimiento y tratamiento oportuno de la ROP, por tanto existe en el país un Protocolo Nacional de Pesquisa.

CAPÍTULO 2
DISEÑO METODOLÓGICO

CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO

En este capítulo nos propusimos presentar la metodología diseñada para lograr los objetivos específicos de la investigación, abarcó el tipo de estudio, población, criterios de inclusión y salida; métodos científicos empleados, procedimientos propios de la especialidad, la operacionalización de indicadores epidemiológicos y variables, así como el procesamiento estadístico y las consideraciones bioéticas para la realización del trabajo.

2.1. Tipo de estudio y población

Realizamos un estudio observacional analítico con todos los pacientes prematuros de la provincia Sancti Spíritus ingresados en la UCIN del Hospital General “Camilo Cienfuegos Gorriarán”, desde su inclusión en el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP y hasta su alta; en el período comprendido desde el primero de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015.

El trabajo se desarrolló inicialmente desde el 2004 hasta el 2011, en esta primera etapa se estudiaron los 751 prematuros que cumplieron los criterios de inclusión del Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP.

En una segunda etapa actualizamos la caracterización realizada, desde el 2012 hasta el año 2015, lo que reflejamos en los capítulos 3 y 4, para establecer similitudes y diferencias que permitieron validar los resultados de la etapa anterior.

La población en la totalidad del período estuvo conformada por 1 165 RN.

2.2. Criterios de inclusión y salida

Criterios de inclusión: Los RN con 35 semanas o menos de EGN, PN igual o inferior a 1 700 g, y RN prematuros expuestos al menos, a un FR de la entidad, independientemente de su EGN y PN, según criterio del neonatólogo.

Criterio de salida: Fallecimiento del RN o cualquier causa que impidió concluir su estudio.

2.3. Instrumento para la recolección del dato primario

Empleamos la Encuesta utilizada para la recogida de información de la pesquisa en el Protocolo Nacional (ver Anexo 3), con los datos generales de cada paciente, obtenidos de las historias clínicas. Estos incluyeron sexo, color de la piel, dirección, PN, EGN, así como los FR para desarrollar ROP.

2.4. Métodos científicos y niveles de su empleo:

Del nivel Teórico:

- Análisis histórico y lógico: para analizar el surgimiento y desarrollo de la ROP.
- Analítico-sintético: permitió analizar la situación actual de la entidad, permitió su caracterización clínica epidemiológica y elaborar conclusiones y recomendaciones.
- Inductivo-deductivo: al partir de la caracterización, se fue de un análisis particular de los RN prematuros, hasta generalizar resultados y luego particularizar en los FR.

Del nivel Empírico:

- La observación participante: para constatar en la práctica el comportamiento de la ROP en la población de pacientes pesquisados por riesgo de padecerla y lograr así la caracterización clínica epidemiológica.

- Análisis de documentos: al revisar las historias clínicas de los pacientes prematuros para la obtención de datos.

Del nivel Estadístico:

- El análisis descriptivo: para describir las variables demográficas y epidemiológicas que se propuso el primer objetivo específico del estudio, así como los factores de riesgo de los pacientes examinados (parte del segundo objetivo específico).
- El análisis estadístico inferencial (multivariado): primeramente sustentado en un árbol de clasificación, para determinar los predictores del desarrollo de la ROP (segundo objetivo específico). También se utilizó un modelo de regresión logística, para pronosticar la aparición de la entidad a partir de sus factores de riesgo predictores (tercer objetivo específico del estudio).

2.5. Procedimientos propios de la especialidad

Una vez brindada la información necesaria a los padres o tutores de los RN y con los requisitos bioéticos cumplidos, tomamos los datos personales de cada paciente (nombre, fecha y EGN, PN, sexo, color de la piel, dirección, FR asociados).

El proceso de pesquisa involucró una enfermera de la UCIN, un especialista en neonatología y la oftalmóloga responsable del examen, todos como parte del equipo de trabajo en la provincia.

Para definir el seguimiento de cada paciente nos apoyamos en el manejo protocolizado nacionalmente (Anexo 2), los RN prematuros fueron clasificados según el desarrollo de ROP, la edad gestacional corregida (EGC) al diagnóstico (EGCD) y al tratamiento (EGCT) en los pacientes en que se aplicó.

El examen, según el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP, consistió en la realización de OBI con un oftalmoscopio binocular indirecto marca Keeler, una lupa Novak de 28 dioptrías y previa midriasis medicamentosa de los RN, para la que utilizamos colirios como tropicamida (1%), tropicamida con fenilefrina (1%) o el ciclopentolato (1%).

Los midriáticos fueron empleados indistintamente, en dependencia de la disposición de medicamentos existentes en el momento de la revisión de los pacientes. Se aplicó una gota en ambos ojos cada 30 minutos, haciéndolo tres veces, para luego examinar el fondo de ojo con OBI.

En algunos casos fue necesario emplear blefarostato e indentador escleral para lograr la apertura adecuada del ojo del RN y un examen adecuado, e instilamos colirio anestésico en estos pacientes. ¹⁰²

Ofrecimos seguimiento a los RN y de acuerdo a la EGC hasta cumplimentar las 42-45 semanas. Se clasificó la ROP en los pacientes que desarrollaron algún grado de la misma, al considerar la EGCD. Ver Anexo 2.

De ser necesario los pacientes recibieron tratamiento con láser argón y a partir del año 2015 con láser diodo (suministrado a la provincia Sancti Spíritus por el proyecto coauspiciado por la CBM, el MINSAP y el Ministerio de Educación). ¹⁰³

2.6. Operacionalización de los indicadores epidemiológicos y variables

Los indicadores epidemiológicos ¹¹⁶ que utilizamos en el estudio fueron:

- Tasa de prevalencia (Tp).
- Tasa de incidencia (Ti).

Descripción de Tp:

$$T_p = \frac{\# \text{ de pacientes con ROP}}{\# \text{ de nacidos vivos}} \times 1\,000 \text{ nacidos vivos}$$

Número de pacientes con ROP: cantidad de pacientes que desarrollaron algún grado de ROP en el período que se analiza (los nuevos en el último año de la etapa analizada más los ya existentes).

Número de nacidos vivos: cantidad de nacidos vivos (NV) en la provincia en el último año del período que se analizó.

1 000 NV: para poder comparar los resultados de acuerdo a la población infantil menor de un año en el período. Este múltiplo de 10 es generalmente empleado en indicadores epidemiológicos relacionados con niños.

Descripción de Ti:

$$T_i = \frac{\# \text{ de pacientes nuevos con ROP}}{\# \text{ de nacidos vivos}} \times 1\,000 \text{ nacidos vivos}$$

Número de pacientes con ROP: cantidad de pacientes que desarrollaron algún grado de ROP en el año analizado.

Número de nacidos vivos: cantidad de NV en ese propio año en la provincia.

1 000 NV = para poder comparar los resultados de acuerdo a la población menor de un año. Cifra utilizada en indicadores epidemiológicos relacionados con niños.

En la investigación utilizamos las siguientes variables: sexo, color de la piel, municipio, EGN, PN, FR asociados, EGCD, EGCT, presencia de ROP, grado de ROP y tipo de tratamiento recibido. Se operacionalizan a continuación.

- Sexo: se consideró masculino o femenino, según el sexo biológico del paciente.
- Color de la piel: se consideró blanca o no blanca, de acuerdo al color aparente de la piel del paciente.
- Municipio: según el municipio de procedencia y por la codificación nacional (Yaguajay, Jatibonico, Taguasco, Cabaiguán, Fomento, Trinidad, Sancti Spíritus y La Sierpe)
- EGN: de acuerdo al tiempo, en semanas transcurridas, desde el primer día de la última menstruación hasta la fecha del nacimiento; o por el ultrasonido si difieren en más de 2 semanas. Se consideró la EGN superior a 22 semanas, a partir de este tiempo es que se habla de feto viable y el término del embarazo deja de ser clasificado como aborto. ^{117, 118}
- PN: a partir de 500 g, según el valor en gramos que posee el paciente al pesarlo cuando nace. A partir de este peso es que hablamos de feto viable, independientemente de la EGN. ^{117, 118}
- Factores de riesgo asociados: Apgar bajo al nacimiento, BP extremo, EGN baja, uso de surfactantes, uso de esteroides, sepsis perinatal, VM, oxigenoterapia, transfusiones, embarazo múltiple, SDR, apnea severa y HI.
 1. Apgar bajo al nacimiento: el RN según su puntuación de Apgar puede clasificarse como normal (entre 7 y 10), moderadamente deprimido (entre 4 y

- 6) o severamente deprimido (entre cero y 3). Se consideró que el Apgar fue bajo cuando la puntuación era igual o inferior a 6 (moderada o severamente deprimido), a los 5 minutos de nacido el paciente.
2. BP extremo: presente o no presente, de acuerdo al PN en gramos, igual o inferior a 1 000 g.
 3. EGN baja: presente o no presente. Según la EGN, igual o inferior a 30 semanas.
 4. Uso de surfactantes: empleado o no empleado. Conforme al uso o no del surfactante, descrito en la historia clínica ante SDR del paciente.
 5. Uso de esteroides: empleado o no empleado. Según el uso de esteroides sistémicos, descrito en la historia clínica del paciente.
 6. Sepsis perinatal: presente o no presente, por la presencia de infecciones en el paciente que requieran el empleo de medicamentos antibióticos, antimicóticos o antivirales.
 7. VM: empleada o no empleada, por el uso de VM (tubo endotraqueal) en el paciente.
 8. Oxigenoterapia: empleada o no empleada, según el uso de oxígeno libre en incubadora o la presión aérea positiva continua (continuous positive airway pressure, CPAP en inglés) en la UCIN, descrito en la historia clínica del paciente.
 9. Transfusiones: empleada o no empleada. De acuerdo al uso de transfusión descrito en la historia clínica del paciente.

10. Embarazo múltiple: presente o no presente. Según la presencia de embarazo de dos o más fetos.
 11. SDR: presente o no presente, por la descripción en la historia clínica del paciente del síndrome de dificultad respiratoria.
 12. Apnea severa: presente o no presente. Según la existencia de una apnea por más de 20 segundos, descrita en la historia clínica del paciente.
 13. HI: presente o no presente, de acuerdo a la presencia de hemorragia intraventricular descrita en la historia clínica del paciente.
- Presencia de ROP: presente o no presente, según el desarrollo de ROP evidenciada durante el seguimiento del paciente, descrito en la Encuesta recolectora.
 - EGCD: superior a 22 semanas. Por la fecha de entrada al registro, de acuerdo a las semanas de EGC al momento del diagnóstico.
 - EGCT: superior a 22 semanas. Por la fecha de entrada al registro, según las semanas de EGC al momento del tratamiento.
 - Grado de ROP: por el examen oftalmológico con OBI descrito en la historia clínica del paciente. Sin ROP (cuando la retina fue normal), ROP grado I (presencia de línea demarcatoria), ROP grado II (presencia de cresta o ridge), ROP grado III (presencia de cresta con proliferación fibrovascular), ROP grado III plus (enfermedad plus con mala midriasis, tortuosidad vascular, presencia de túnica vasculosa, vítreo turbio), ROP grado IV A (desprendimiento de retina parcial

extramacular), ROP grado IV B (desprendimiento de retina parcial que involucra mácula) y ROP grado V (desprendimiento de retina total).¹³

- Tratamiento recibido: aplicado y no aplicado. El tratamiento con láser (aplicación de fotocoagulación retinal con láser argón o diodo) es el que se realizó a los pacientes que poseían ROP grado III en cinco horarios continuos del reloj u ocho discontinuos de extensión).

No se aplicó tratamiento en pacientes sin la entidad o que avanzaron a los grados I y II, incluso III, pero que no tuvieron cinco horarios continuos u ocho discontinuos de extensión. En las variables presencia de ROP y grados de la misma se consideró el ojo más afectado.

2.7. Procesamiento estadístico utilizado en el estudio

Para referirnos al procesamiento estadístico es necesario considerar que se realizó mediante el paquete SPSS (Statistical Package for Social Sciences), para caracterizar clínica y epidemiológicamente la población. También se empleó en el análisis realizado a los FR.

2.7.1. Estadística empleada

Utilizamos el análisis descriptivo, para determinar la distribución de frecuencias de las variables clínicas anteriormente operacionalizadas, exponer su comportamiento y el de los indicadores epidemiológicos (primer objetivo específico). También se utilizó para exponer los FR presentes en los pacientes examinados (segundo objetivo específico).

Los FR no sólo se abordaron desde la perspectiva de las normativas del Protocolo Nacional, también se presentaron en el trabajo a partir de sus potencialidades como predictores de la entidad (segundo objetivo específico).

Empleamos el análisis inferencial para elaborar un árbol de clasificación, que permitió determinar los principales FR que constituyeron predictores para el desarrollo de la entidad.

Este procedimiento no paramétrico ¹¹⁹ se utilizó para brindar un orden jerárquico de los FR en el desarrollo de la ROP, al establecer relaciones entre ellos según su influencia en la aparición del suceso a estudiar (en este caso la entidad). El mismo se aplicó en la población de la etapa 2004-2011, concebida inicialmente para el estudio.

Para ello, una vez introducidos los datos del trabajo, mediante el método de Chi-Squared Automatic Interaction Detector (CHAID), ¹²⁰ se ordenaron por nodos y se logró un orden de aparición de los predictores de la ROP. CHAID mostró, mediante el cálculo de chi cuadrado (χ^2), los segmentos resultantes, en un gráfico fácil de entender.

Como parte del tercer objetivo específico complementamos el árbol de clasificación con un modelo de regresión logística, que incluyó los FR predictores previamente determinados en los pacientes de la etapa 2004-2011.

El objetivo primordial de la regresión logística fue modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso, habitualmente dicotómico, la presencia o no de diversos factores; y el valor o nivel de los mismos. Tal como refiere Silva Ayçaguer “los modelos multivariados y la regresión logística, constituyen una

alternativa sumamente atractiva y útil a los efectos de controlar simultáneamente, de manera ágil y elegante, muchos posibles factores de confusión”.¹²¹ En este caso se empleó para determinar la probabilidad de aparición de la ROP, al considerar sus FR predictores.

Una de las características de la regresión logística es la relación que guarda con el parámetro de cuantificación de riesgo conocido como razones de ventaja u odds ratio (OR en inglés),^{122, 123} calculada para conocer si los FR tienen significación en la ocurrencia de un suceso (en este caso la ROP). En este modelo “ p ” es la probabilidad de que ocurra la entidad.

Es habitual presentar el procesamiento de la regresión logística en una tabla, que refleje el análisis realizado a cada variable. En nuestro estudio se presentó en los FR predictores del desarrollo de ROP, ya determinados en el árbol de clasificación. Se obtuvo, a partir de los ellos, un modelo de regresión logística para pronosticar la probabilidad de aparición de la entidad.

2.8. Consideraciones éticas

Tratándose de una población tan vulnerable, en la que se requirió para cualquier proceder a realizar de la autorización de los padres o tutores, en todos los pacientes, antes de ser incluidos presentamos un documento de consentimiento informado (Anexo 4).

Una vez explicados los objetivos del trabajo y la importancia de su participación, con la garantía de confidencialidad de la información que ellos aportaron y la posibilidad de abandonar el estudio de así desearlo, fue adjuntado el documento de

consentimiento informado a la Encuesta recolectora de la información de cada paciente. De igual modo, en aquellos que desarrollaron ROP y requirieron tratamiento quirúrgico, explicamos, de conjunto con los neonatólogos, los riesgos y beneficios de dicho proceder.

No existieron negativas ante la realización del tratamiento quirúrgico por parte de los tutores de los pacientes.

En este estudio tuvimos en cuenta los principios éticos para la investigación médica en humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki y acogidos por Cuba. Su última revisión fue realizada en 2014 por Mario Cantín.¹²⁴

Esta investigación se aprobó por el Consejo Científico del Hospital General “Camilo Cienfuegos” de Sancti Spíritus y por el Consejo Científico Provincial. Además se redactó según las recomendaciones metodológicas para la elaboración de las tesis de Doctor en Ciencias de determinada especialidad de la Comisión Nacional de Grados Científicos (2005) y también nos adscribimos a la plantilla emitida en forma digital por el propio órgano, elaborada por el Dr. C. Carlos Andrés Peniche Covas.

Conclusiones Capítulo 2

La realización de un diseño de tipo observacional analítico, con todos los pacientes prematuros de la provincia ingresados en la UCIN del Hospital General “Camilo Cienfuegos Gorriarán”, permitió evitar sesgos de muestreo, al emplear la totalidad de la población. Se desarrolló una etapa inicial de 2004 a 2011, posteriormente se recopiló la información con idéntico rigor hasta el año 2015, lo que desde el punto de

vista científico permitió establecer generalizaciones para un período mayor de tiempo, brindando fortaleza y actualización en el tiempo a los resultados.

En el diseño metodológico de esta investigación se tuvieron en cuenta los métodos científicos del nivel teórico, empírico, estadístico y los procedimientos propios de la especialidad.

El haber utilizado como fuente para la recolección del dato primario la encuesta, empleada en el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP permitió, respetando sus objetivos y directrices, una recogida uniforme de la información con respecto al resto del país.

La evaluación de los factores de riesgo realizada en el diseño abordado en la investigación, resultó novedosa, en el contexto de la provincia y también para esta entidad en el país.

CAPÍTULO 3
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES
EXAMINADOS POR RETINOPATÍA DE LA
PREMATURIDAD EN LA PROVINCIA
SANCTI SPÍRITUS

CAPITULO 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EXAMINADOS POR RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN LA PROVINCIA SANCTI SPÍRITUS

En este capítulo nos propusimos caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes pesquisados en el Protocolo Nacional de ROP, así ofrecer datos que la contextualicen en el período del estudio. Presentamos los indicadores epidemiológicos tasa de incidencia y prevalencia de ROP en la etapa 2004-2011, el comportamiento de los pacientes según su sexo, color de la piel, municipio de procedencia, grados de ROP y tratamiento recibido; para posteriormente actualizar los datos (2012-2015) con parámetros de análisis similares a los de la etapa anterior.

3.1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad. Etapa 2004-2011

Para la caracterización de los pacientes utilizamos la base de datos de la pesquisa de ROP de la provincia.

3.1.1. Pacientes pesquisados en el Protocolo Nacional, diagnosticados con ROP y sus tasas de incidencia en la provincia

Se pesquisaron en estos ocho años 751 pacientes prematuros, según los criterios protocolizados nacionalmente. Esto se correspondió con el 1,9% de los NV.

Del total de RN examinados se diagnosticaron con ROP, en sus diferentes grados, 82 pacientes; que representaron el 10,9% de la población examinada en la etapa.

En 2004, 2006 y 2007 se examinaron mayor cantidad de pacientes con criterios de inclusión (3,3%, 2,5% y 2,8% respecto a los NV).

Pero los años de mayor número de pacientes diagnosticados con la entidad fueron el 2005, 2007 y el 2009 (con 16,9%, 10% y 14% respecto a los pesquisados anualmente).

También se calculó el indicador epidemiológico de morbilidad T_i , para esto consideramos los pacientes diagnosticados con ROP durante el propio año. Sus valores comenzaron en $1,8 \times 1000$ NV en el año 2004, con variaciones a lo largo de la etapa.

Las cifras oscilaron entre $1,5 \times 1000$ NV (en el año 2011) y $2,8 \times 1000$ NV (la más alta, en el año 2007).

La Tabla 1 reflejó la distribución de NV, los pacientes que fueron examinados según el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP, aquellos diagnosticados con la entidad y las T_i de ROP en la etapa.

Tabla 1. Distribución de nacidos vivos, pacientes pesquisados en el Protocolo Nacional, diagnosticados con ROP y sus tasas de incidencia por años.

Años	Nacidos vivos (NV)	Pacientes pesquisados (por ciento respecto a NV)	Pacientes diagnosticados (por ciento respecto a la pesquisa)	Tasas de incidencia (por 1000 NV)
2004	4871	160 (3,3)	9 (5,6)	1,8
2005	4689	71 (1,5)	12 (16,9)	2,6
2006	4260	106 (2,5)	8 (7,5)	1,9
2007	4649	130 (2,8)	13 (10)	2,8
2008	5187	44 (0,8)	10 (22,7)	1,9
2009	5321	100 (1,9)	14 (14)	2,6
2010	5112	78 (1,5)	8 (10,2)	1,6
2011	5264	62 (1,2)	8 (12,9)	1,5
Total	39 353	751 (1,9)	82 (10,9)	

Fuente: Encuesta recolectora del Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP y base de datos estadísticos provinciales.

En Cuba se exponen cifras de tasa de mortalidad infantil baja, similares a las de países desarrollados, afortunadamente cuenta con el PAMI, así como con su Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP, ¹⁰² que garantizan una detección y tratamiento oportunos en cada una de las provincias del país.

En el estudio presentado por Labrada Rodríguez en el año 2006 en el Hospital Pediátrico Docente Provincial “Mártires de las Tunas”, con sus resultados en tres

años (2002-2004); en 227 pacientes pesquisados, se reportó una Ti de ROP de 1,0 x 1 000 NV. ⁴⁷

Andújar Caba en el año 2009 presentó sus resultados durante cinco años en epidemiología y clínica de ROP en el municipio Playa. Reportó una incidencia promedio de 9,1 por cada 1 000 NV (Ti de 0,91 x 1 000 NV). ¹²⁵

Torres Leyva, en su tesis doctoral, habló de una incidencia de 26,6% en un estudio realizado en los Hospitales Universitarios “América Arias”, “Eusebio Hernández” y “Julio Trigo” de Ciudad de la Habana. ⁵¹

En el año 2013 Baños Carmona publicó su trabajo en el Hospital General Docente “Iván Portuondo” en Artemisa. La incidencia de ROP durante los cinco años de investigación en 207 pacientes fue de 10,1%. ⁵⁰

Eliot Fuentes en el 2013, desde Pinar del Río, reportó en el Hospital General Docente "Abel Santamaría" una incidencia de ROP de 7,5% en 402 pacientes, desde el 2007 al 2011. ⁴⁸

Curbelo Quiñones en el 2015, en un estudio realizado desde el 2006 hasta el 2011 en el Hospital General Universitario “Dr. Enrique Cabrera Cossío” de La Habana, presentó una incidencia de ROP entre 36,4% (la mayor en el año 2008) y 7,1% (en el 2011). ¹²⁶

García Fernández ofreció una incidencia de ROP del 24,2%, en 66 pacientes en San Antonio de los Baños. ¹²⁷

En la literatura foránea también se presentaron resultados sobre este indicador epidemiológico. En la última década se ha reportado por la OMS información sobre

las causas de ceguera y baja visión a nivel mundial; entre ellas se encuentra la ROP, motivada por la prematuridad. ³

En el trabajo realizado por Pallás en España hubo una incidencia de ROP de 70,6%, en otros países estas cifras oscilan entre 26 y 47%. En el Hospital Universitario “Sant Joan de Déu” se reportó, en menores de 32 semanas, una Ti de 3,48 x 1 000 NV. ¹²⁸

Otros estudios sobre incidencia en menores de 1 250 g reportaron 65% para este grupo de peso y 80% en los RN con PN inferior a 1 000 g. ¹²⁹

Así Camba, en Argentina, reportó en el 2004 en la maternidad “Ramón Sardá”, una incidencia de ROP de 26,4%. ¹³⁰

En un estudio realizado por Qiuping en el 2016, en China desde el 2009 hasta el 2011, reportó incidencias de ROP de 14,7% luego 11,1% y 9,5% respectivamente. ¹³¹

En el 2014 Liu reportó un 12,8% en el suroeste de ese país. ¹³²

En Corea se habló de una incidencia de la entidad de 34,1% en una publicación de Hwang en el 2015, que realizó a pacientes pesquisados en varias UCIN del país. ³⁹

Durante el 2014 Celebi presentó en Turquía un trabajo realizado (2010-2013) en 235 pacientes de las UCIN localizadas en dos maternidades. Se reportó una incidencia de 38,7% y en los prematuros con BP extremo (inferior a 1 000 g) fue de 75,5%. ¹³³

En Italia Borroni reportó 62,9% en su estudio, realizado en las UCIN de III nivel y en prematuros con PN igual o inferior a 700 g; y EGN igual o inferior a 27 semanas. ¹³⁴

Consideramos que existe un subregistro a nivel mundial de pacientes con ROP, que debido a la falta de recursos económicos destinados por el sistema de salud de su

país hacia este tema, no son pesquisados ni diagnosticados; por lo tanto se pierde parte del registro demográfico de los que sobreviven y enferman.

La provincia ofreció una Ti que se correspondió de manera aproximada con los resultados cubanos revisados. En nuestra opinión este dato depende del índice de prematuridad y sobrevida en cada región, unidos a las individualidades que presenten los RN y sus FR asociados. Esto favorece o no la aparición de ROP.

La incidencia de la entidad en esta investigación fue inferior a la de los trabajos publicados en otros países. Las causas para ese suceso fueron múltiples, entre ellas están el desarrollo del sistema de salud, la atención perinatólogica adecuada y el funcionamiento de programas, accesibles para todos, de pesquisa activa de ROP. Cuba es un país privilegiado en este sentido.

3.1.2. Tasas de prevalencia de ROP en la provincia

Al hacer referencia a la Tp en esta etapa de ocho años que se caracterizó, siendo este un indicador epidemiológico que expresa el riesgo de contraer una enfermedad en determinada población en el tiempo, existió un evidente aumento de su valor anualmente, tal y como reflejó la Figura 1.

La Tp, al calcularse mediante la suma de los casos ya existentes y los nuevos en el último año que se analizó, fue en incremento; comenzó en el 2004 con un valor de 1,8 x 1 000 NV y alcanzó un valor de 15,6 x 1 000 NV en el 2011.

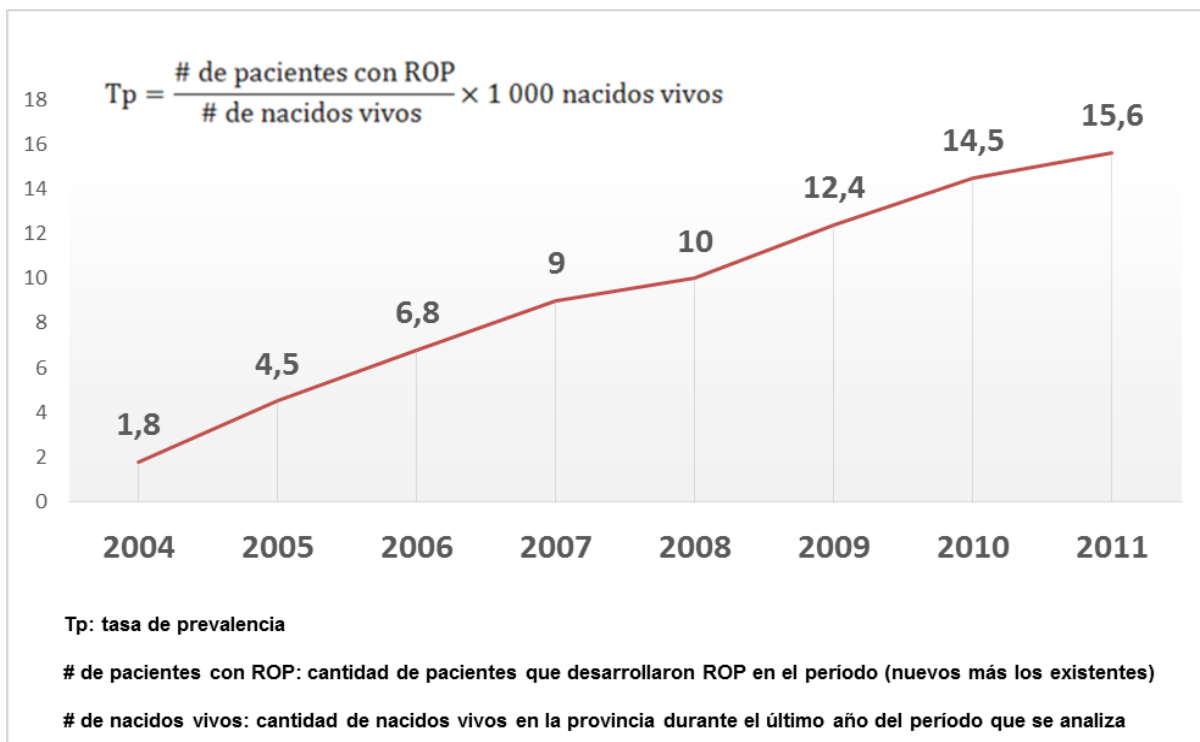


Figura 1. Tasas de prevalencia de ROP en Sancti Spíritus. 2004-2011.

En Cuba Soto Fors describió en su estudio, realizado durante tres años, cifras de Tp de 3,0 x 1 000 NV. ¹³⁵ Andújar Coba refleja en el municipio Playa una prevalencia de 0,03% durante el quinquenio 1997-2002. ¹²⁵

En otros países también se presentaron datos sobre este indicador epidemiológico. Camba encontró en la maternidad “Ramón Sardá”, de Argentina, una Tp de 2,6 x 1 000 NV. ¹³⁰

Lundgren y colaboradores en 2014 describieron en Suecia una prevalencia de ROP de un 40,4% en los RN con EGN entre 30-31 semanas. ³⁸ Hakeem en el año 2012 presentó los resultados de su trabajo en la UCIN del Hospital Universitario de Al-

Minya en 172 RN, desde enero del 2009 hasta diciembre del 2010 reflejó valores de prevalencia de 19,2%.¹⁷

Este indicador epidemiológico, en consideración de la autora, cobra relevancia al brindar una mirada futurista a las vidas de los RN prematuros, que desarrollarían grados avanzados de ROP si no se tratan de manera oportuna para evitar la ceguera.

De manera general esta investigación ofreció cifras relativamente similares a las revisadas, la falta de uniformidad en cuanto al cálculo de la Tp como indicador epidemiológico y su escaso empleo en la literatura, empobrecen la búsqueda de puntos de comparación con otros trabajos. Tanto su uso como el de la Ti, enriquecen la literatura científica y permiten evaluar el efecto de los programas desarrollados para prevenir la ROP a nivel mundial.

3.1.3. Características clínicas de los pacientes pesquisados por ROP en la provincia

Las cifras que Cuba y Sancti Spíritus muestran en relación a la prematuridad, pueden conducir a la aparición de ROP. Para ofrecer la caracterización clínica de la entidad, las variables que consideramos fueron: municipio de procedencia, sexo, color de la piel, grados de ROP y tratamiento.

3.1.3.1. Municipios de procedencia, sexo y color de la piel de los pacientes pesquisados y diagnosticados con ROP

La provincia espiritana está dividida en ocho municipios, el estudio se desarrolló en la UCIN sita en la capital provincial (municipio Sancti Spíritus), donde ingresan todos

los RN prematuros nacidos en las diferentes localidades y que se incluyen en su totalidad en la investigación.

En relación a la procedencia de los pacientes pesquisados durante estos ocho años, al considerar los municipios de residencia de sus madres (Tabla 2), aportaron mayor número en la pesquisa Sancti Spíritus, en el que fueron examinados 181 (24,1%), Cabaiguán y Jatibonico 100 (13,3% en ambos casos).

Tabla 2. Distribución de pacientes examinados por año y municipios de procedencia.

Municipios (nacidos vivos en la etapa)	Años								Total	Por ciento
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011		
Yaguajay (965)	18	6	10	11	3	8	3	8	67	8,9
Jatibonico (3663)	16	10	15	19	3	20	11	6	100	13,3
Taguasco (2795)	18	9	19	15	6	12	6	7	92	12,3
Cabaiguán (943)	22	7	12	21	6	12	9	11	100	13,3
Fomento (889)	15	5	7	8	4	6	8	5	58	7,7
Trinidad (1689)	21	2	9	16	7	18	11	5	89	11,9
Sancti Spíritus (11451)	41	15	27	30	11	18	23	16	181	24,1
La Sierpe (1536)	13	7	9	10	4	8	8	5	64	8,5
Total (23931)	164	61	108	130	44	102	79	63	751	

Fuente: Encuesta recolectora del Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP y base de datos estadísticos provinciales.

Por los datos revisados en la estadística provincial, el municipio Sancti Spíritus mantuvo una población con superioridad numérica respecto al resto de las

localidades en la etapa 2004-2011. Presentó además, el 47,8% de los NV (11 451 NV de 23 931 en la provincia), lo que justifica que posea una gran cantidad de RN prematuros en la pesquisa realizada.

Al considerar los pacientes con ROP, los municipios que más presentaron la entidad durante estos ocho años, fueron Sancti Spíritus (con 22, para un 26,8% de los diagnosticados), Cabaiguán (13, el 15,9%), Taguasco (11 para un 13,4%) y La Sierpe (con 10, un 12,2%).

La Figura 2 reflejó cómo se distribuyeron los pacientes que desarrollaron ROP de acuerdo a los municipios de procedencia de sus madres.

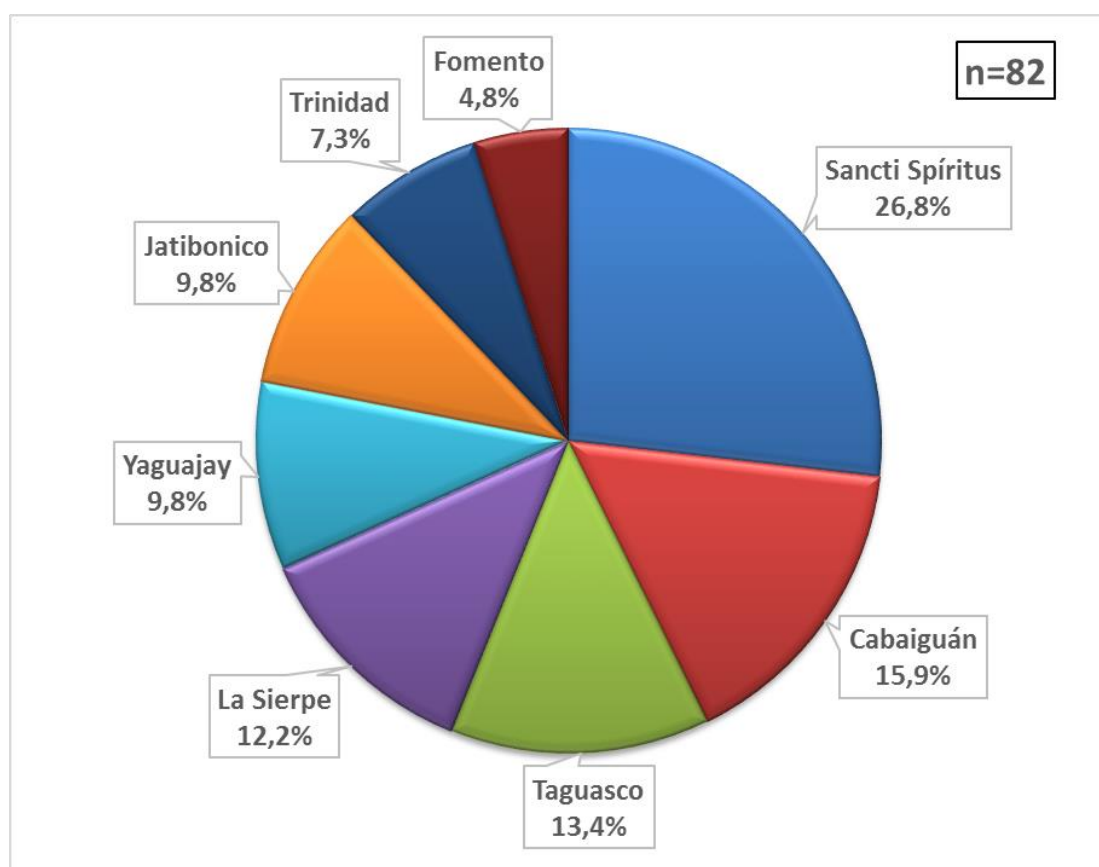


Figura 2. Pacientes diagnosticados con ROP según municipios de procedencia.

En Cuba, como resultado de un trabajo continuo del PAMI, hay cifras de mortalidad infantil bajas, índices de prematuridad y BP alentadoras, comparadas con las de otros países en América Latina. ⁴²

Los resultados en cuanto a los municipios con mayor diagnóstico de la entidad, orientaron hacia aquellos con índices de prematuridad superiores en la provincia. Son por lo tanto territorios a los que el PAMI debe prestar atención, ya que presentaron dificultades en cuanto a prevención del parto prematuro y control de sus factores de riesgo. Al precaver la culminación anticipada del embarazo, se evita la posibilidad de aparición de ROP.

En el caso de las variables sexo y color de la piel, en el estudio durante esta etapa existió un predominio de los varones (55,3% de los pacientes pesquisados) y fue más frecuente la piel blanca (en 56,5% de los RN prematuros examinados).

Estos resultados se presentaron en la Tabla 3.

Tabla 3. Pacientes pesquisados por ROP según su sexo y color de la piel.

Pacientes	Sexo		Color de la piel	
	Femenino	Masculino	No Blanca	Blanca
Número de pesquisados	336	415	327	424
Porcentaje (n=751)	44,7	55,3	43,5	56,5

Fuente: Encuesta recolectora del Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP.

La bibliografía consultada en el país, sobre el sexo en los prematuros con ROP, ofreció datos bastante similares a los resultados del presente estudio; a excepción de García Fernández, que presentó igual número de pacientes de ambos sexos. ¹²⁷

En la revisión sobre el tema la mayoría de las publicaciones cubanas coincidieron con el predominio de los varones. Así ocurrió en las de Torres Leyva, ⁵¹ Soto Fors ¹³⁵ y Baños Carmona.⁵⁰

También Andújar Coba, en su trabajo realizado en Playa durante el quinquenio 1997-2002, presentó 38 pacientes masculinos (53,8%) de los 70 pesquisados. ¹²⁵

En la investigación de Beauge en Guantánamo, realizada con 148 RN prematuros desde el 2006 hasta el 2014, hubo 96 pacientes del sexo masculino, que representaron el 64,8%. ¹³⁷

Sin embargo Legrá Nápoles en Cienfuegos ¹³⁶ y Curbelo Quiñones en La Habana ¹²⁶ tuvieron un predominio de RN del sexo femenino. Esta última tuvo un 57,8 % de féminas entre los pesquisados, pero de ellos desarrollaron ROP con más frecuencia los del sexo masculino (55,6 % de los diagnosticados).

En literaturas internacionales revisadas el sexo no se relacionó con la aparición de la entidad, pero Port ³³ y Holmstrom ¹³⁹ sí asociaron el masculino al incremento de la severidad en los RN afectados; plantearon en los varones una susceptibilidad para la ROP, sin dilucidar con solidez científica la causa.

En la investigación chilena realizada por Salas, entre el año 2000 y el 2004, en 212 pacientes prematuros; el 51,2% fueron del sexo femenino. ¹³⁸ Asimismo Hakeem describió un 51,2% de féminas. ¹⁷

En cuanto al color de la piel los trabajos realizados en Cuba ^{125, 126, 136} hablaron de la piel blanca como la más susceptible a grados avanzados de la ROP. Las cifras que reportaron sobre esta variable coinciden con los resultados que ofrecemos.

En los estudios internacionales revisados ^{33, 34, 138} no abundaron datos acerca del color de la piel de los pacientes estudiados. Pero sí se refirieron a que los pacientes con piel no blanca (principalmente color negro de la piel) padecen menos la ROP.

Varios autores hablaron de factores genéticos predisponentes, que expresaron como un elemento protector la presencia del color negro de la piel, ^{33, 34, 139-144} incluso presentaron esta variable como predictor de regresión espontánea o de avance de la entidad.

Sancti Spíritus ofreció resultados que de manera general se correspondieron con la estadística revisada sobre el tema. Este, como el resto de los estudios cubanos, abordó esas variables sólo de manera descriptiva, sin asociación demostrada del desarrollo de la ROP con el sexo y color de la piel.

3.1.3.2. Grados de retinopatía de la prematuridad desarrollados en los pacientes diagnosticados

Los pacientes que desarrollaron ROP fueron clasificados, ¹³ como parte del protocolo de manejo (Anexo 2), para definir en ellos la conducta a seguir. En la Tabla 4 presentamos los diferentes grados de ROP que desarrollaron los pacientes, cabe destacar que predominó el grado I (58,5%), seguido del III (19,5%) y el II (13,4%).

No se diagnosticaron pacientes con grado IV B, y hubo una paciente con grado V (sólo en un ojo, afortunadamente el otro mantuvo su retina aplicada con el tratamiento realizado)

Tabla 4. Distribución de pacientes según el grado de ROP desarrollado.

Pacientes	Grados de ROP						Total
	I	II	III	III Plus	IV A	V	
Con ROP	48	11	16	4	2	1	82
Por ciento	58,5	13,4	19,5	4,9	2,4	1,2	100

Fuente: Encuesta recolectora del Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP.

Estos resultados coincidieron en Cuba con García Fernández, Torres Leyva y Curbelo Quiñones.^{127, 51, 126}

Eliot Fuentes en Pinar del Río, Soto Fors en Mayabeque y Beauge en Guantánamo también describieron el grado I como el más frecuente, pero seguido por los pacientes que presentaron grado II.^{48, 135, 137}

En Camagüey y Cienfuegos, en los estudios de Chávez Pardo y Legrá Nápoles, solamente existieron RN prematuros con ROP en grado I. Respectivamente representaron el 49% y 19,1% de los pacientes pesquisados.^{49, 136}

En otros países también se habló del grado I como el de mayor presentación. Tal fue el caso de Hwang en Corea³⁹ y Port en Estados Unidos.³³

Sin embargo en Brasil, Portes en el año 2010 describió un predominio del grado II en su estudio,¹⁴⁵ al igual que Qiuping en China durante el 2016.¹³¹

Es a partir del grado III cuando resultan peligrosas las consecuencias de la entidad y se precisa la intervención quirúrgica para detener su progreso. La provincia presentó un 3,1% de los pacientes examinados que avanzaron a esos grados de ROP que requirieron tratamiento, son ellos los que dan sentido a la búsqueda activa que realizamos mediante el Protocolo Nacional de Pesquisa, en vínculo estrecho entre oftalmólogos y neonatólogos.

3.1.3.3. Tratamiento aplicado en los pacientes con ROP

Durante esta etapa recibieron tratamiento los 23 pacientes que desarrollaron ROP en los grados III, III plus, IV A y V (28% de los diagnosticados y el 3,1% de los pesquisados). En todos se aplicó la fotocoagulación con láser argón.

Existió un 72% de los pacientes con ROP que no recibieron tratamiento porque no se desarrolló la entidad o el progreso se detuvo espontáneamente, sin avanzar a los grados que requerían láser.

Es necesario apuntar que el tratamiento a los que lo necesitaban se realizaba antes del año 2007 mediante el traslado hacia La Habana. A partir de ese año, con la inauguración del Centro Oftalmológico “Laura Martínez Carvajal”, Sancti Spíritus contó con un equipo de láser.

Desde la adquisición de esta tecnología, no existieron más pacientes con grado III plus o superiores, lo que apunta a que en el proceso de coordinación del traslado, se perdían horas preciosas para aplicar un tratamiento oportuno e impedir el progreso a etapas avanzadas de la entidad.

Existen diversas modalidades de tratamiento para la ROP, ⁷⁴⁻⁸⁴ y Cuba, desde la implementación del Protocolo Nacional de Pesquisa de la ROP, contó con algunas de las modalidades terapéuticas. ⁴²

Sancti Spíritus durante la etapa, empleó la fotocoagulación con láser a los pacientes que así lo requirieron. La provincia dispuso de un equipo de láser argón desde el mencionado año 2007 (y láser diodo en 2015).

Labrada Rodríguez en el 2006 describió el empleo de la crioterapia para los pacientes que desarrollaron ROP con criterio quirúrgico. ⁴⁷ García Fernández en el 2007 utilizó el láser en el 4,5% de los pesquisados, en los dos años que incluyó su estudio. ¹²⁷

Fernández Ragi, en La Habana durante el 2010, reportó el tratamiento con láser en 5,1% de los pesquisados ¹⁴⁶ Baños Carmona en su investigación publicada en el año 2013, lo empleó en ocho de los 207 pesquisados (8,9%). ⁵⁰

Curbelo Quiñones refiere un 11,1% de pacientes tratados con láser. ¹²⁶ Eliot Fuentes, en Pinar del Río durante el 2013, trató con láser diodo a un solo RN que desarrolló grado III de ROP. ⁴⁸

Tal como describió en la literatura foránea ^{74-84, 87, 90} en Cuba actualmente contamos con el empleo combinado de estas terapias con los medicamentos antigangiogénicos (avastín o bebacizumab) aplicado intravítreo; utilizado en el ICO “Ramón Pando Ferrer”. No existen publicaciones cubanas sobre esta modalidad terapéutica en la bibliografía revisada para la realización del presente trabajo.

La prevención de ceguera en los 23 pacientes tratados en esta etapa, resultó la verdadera razón para sentir satisfacción en una labor tan sacrificada, que no considera horarios para el profesional que la realiza.

3.2. Los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad, 2012-2015

En el transcurso de esta investigación fue necesario actualizar los datos, pues inicialmente estuvo concebida para la etapa 2004-2011, pero decidimos presentar cómo se comportaron los pacientes examinados según el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP hasta el año 2015, lo que valida los resultados obtenidos previamente.

De 20 217 NV que hubo en esta segunda etapa, se examinaron 414 RN prematuros.

Los pacientes de la pesquisa se correspondieron con el 2% de los NV.

El 2015 resultó el año con mayor número de RN examinados, estos fueron 161 (el 3,2% de los NV).

De los prematuros pesquisados, 26 desarrollaron algún grado de ROP, lo que representó el 6,3% de los examinados. En el año 2012 hubo ocho diagnosticados y en el resto de la etapa hubo seis anualmente.

La Tabla 5 reflejó los NV en la etapa y mostró además los pacientes pesquisados y diagnosticados con ROP.

Tabla 5. Distribución de nacidos vivos, pacientes pesquisados en el Protocolo Nacional y diagnosticados con ROP por años. 2012-2015.

Años	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Total de nacidos vivos	5 039	5 060	5 129	4 989	20 217
Número de pacientes pesquisados (por ciento respecto a nacidos vivos)	96 (1,9)	73 (1,4)	84 (1,6)	161 (3,2)	414 (2)
Número de pacientes con ROP (por ciento respecto a pesquisados)	8 (2)	6 (1,4)	6 (1,4)	6 (1,4)	26 (6,3)

Fuente: Encuesta recolectora del Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP y base de datos estadísticos provinciales.

En esta etapa 2012-2015 fue pesquisado el 2% de los NV (cifra que del 2004 al 2011 era de 1,9%) y existió ROP en 26, el 6,3% de los 414 pesquisados. Estos datos resultaron siempre variables, pues anualmente dependieron del número de pacientes prematuros que nacieron y a los que se les asociaron FR para ser pesquisados, unido a su EGN y PN.

La literatura revisada no concibió sus resultados con este enfoque, por lo que no dispusimos de datos para realizar comparaciones.

3.2.1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes

Es llamativo que el diagnóstico de ROP en cualquiera de sus grados ha disminuido durante esta segunda etapa, aun cuando existió una pesquisa amplia. La Ti tuvo valores de 1,6 por 1 000 NV (en el año 2012) y luego 1,2 por 1 000 NV en el resto de la etapa. Estos datos reflejaron cómo se mantuvo en el tiempo la aparición de la

entidad en la provincia, con reducción de su Ti. Además existió similitud con las bibliografías cubanas revisadas y comentadas anteriormente. ^{47, 48, 50, 51, 125-127}

En esta etapa 2012-2015, fue Sancti Spíritus el municipio de mayor número de pacientes pesquisados (23%). Le siguieron Cabaiguán, Taguasco y Jatibonico.

Al analizar los municipios con mayor desarrollo de algún grado de ROP, se destacaron Sancti Spíritus (25%), Taguasco (11,8%) y Cabaiguán (11,1%). No existieron diferencias en cuanto a esta variable respecto a la etapa anterior.

En relación al sexo y color de la piel, continuó el predominio de los varones (220 pacientes, 53,1%) y la piel blanca (214, para un 51,6%), tal como ocurrió en la etapa 2004-2011.

La provincia Sancti Spíritus se comportó en esta etapa como en el resto de los estudios revisados sobre ROP en Cuba, respecto a las variables demográficas sexo y color de la piel. ^{50, 51, 125, 126, 135, 137}

Predominaron los pacientes con el grado I (fueron 15, equivalentes al 57,7% de los 26 diagnosticados), seguidos del grado II (con 6, para un 23,1%). Solamente cuatro pacientes presentaron el grado III (15,4%) y uno el grado III plus (en el año 2015, para un 3,8%).

A diferencia de los pacientes con ROP en la etapa 2004-2011, del 2012 al 2015 no existieron los grados IV A, IV B y V. Este fue un dato muy favorable, pues no hubo desprendimiento de retina en ninguno de los que desarrolló la entidad.

De los 26 pacientes diagnosticados con ROP, recibieron tratamiento con láser cinco (1,2% de los pesquisados y 19,2% de los 26 diagnosticados). En la etapa anterior se

aplicó esa terapia al 3,1% de los examinados en la pesquisa, por lo que ha disminuido su empleo en la provincia.

En el año 2012 no fue necesario aplicar tratamiento. Recibieron esta terapéutica con láser argón un RN prematuro en el año 2013 y dos en el 2014. A partir del 2015 comenzamos a utilizar en la provincia el láser diodo, empleado como alternativa de tratamiento en múltiples trabajos foráneos revisados. ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Estos resultados ofrecieron valores similares a otros sobre el tema en el resto del país. ^{50, 126, 127, 146} No se especificó en esos estudios el tipo de láser empleado para el tratamiento de los pacientes con ROP.

3.3. Características generales de los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de pesquisa de ROP durante el período 2004-2015

Desde el año 2004 hasta el 2015 se pesquisaron 1 165 pacientes, de ellos 108 desarrollaron ROP (9,3%) y 28 fueron tratados con láser (25,9% de los diagnosticados y 2,4% de los examinados).

Con el decursar de los años disminuyó el desarrollo de la entidad en los RN prematuros espírituanos. Consideramos que esto se debió, por una parte, a la mayor experiencia de la examinadora, lo que trajo consigo diagnósticos más certeros y menos falsos positivos de ROP (como todo proceso práctico existe una curva de aprendizaje que garantiza menor margen de error con el transcurso del tiempo). Por otro lado lo atribuimos a una mejoría en el manejo perinatal de los RN prematuros.

Al calcular la Tp de ROP en el período 2004-2015, en el 2015 la Tp de la entidad en la provincia llegó a 21,6 por 1 000 NV. La literatura cubana ^{17, 38, 60, 125, 135} y extranjera ^{17, 38, 130} revisadas fueron insuficientes respecto a este indicador epidemiológico.

Los municipios de procedencia, el sexo y color de la piel de los pesquisados, se comportaron de modo similar.

Atribuimos el desarrollo paulatino de grados menos severos de la ROP, al diagnóstico oportuno y tratamiento inmediato de los pacientes, hecho que en la etapa inicial de funcionamiento de la pesquisa en la provincia, se vio limitado por la necesidad del traslado de los pacientes hacia La Habana, al no disponer en esa época de láser.

La contextualización realizada se acercó a la literatura revisada en el país y el mundo sobre el tema. Mostró el trabajo que, de manera continua, ha desarrollado Sancti Spíritus, como una de las provincias pioneras en esta labor tan humana que brinda satisfacción a los profesionales que la realizamos.

Conclusiones Capítulo 3

La retinopatía de la prematuridad en la provincia Sancti Spíritus presentó tasas de incidencia que se correspondieron con estudios cubanos revisados sobre el tema, con una disminución paulatina de sus valores durante el período 2004-2015, en correspondencia con el desarrollo del manejo perinatal del recién nacido prematuro.

La tasa de prevalencia de la entidad mostró un ascenso en el transcurso de la investigación, reflejo de su diagnóstico, propiciado por el índice de prematuridad existente en la provincia.

Los municipios Sancti Spíritus, Cabaiguán y Jatibonico, aquellos con un mayor número de pacientes con ROP, reflejaron que debe ser examinado el manejo perinatal para la prevención del parto prematuro, tras el que puede llegar a desarrollarse la entidad.

En la población estudiada existió un predominio de los varones y el color de la piel blanca. Los grados de ROP que más se presentaron en la etapa 2004-2011 fueron el I y III, pero entre el 2012-2015 resultaron el I y II.

La fotocoagulación con láser argón resultó la modalidad aplicada en todos los pacientes que tuvieron criterio de tratamiento hasta el 2014, el láser diodo se empleó a partir del año 2015.

CAPÍTULO 4

**FACTORES DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA
PREMATURIDAD EN LOS PACIENTES DE LA
PROVINCIA SANCTI SPÍRITUS Y PREDICTORES DE
SU DESARROLLO**

CAPÍTULO 4. FACTORES DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN LOS PACIENTES DE LA PROVINCIA SANCTI SPÍRITUS Y PREDICTORES DE SU DESARROLLO

En este Capítulo nos propusimos describir los factores de riesgo presentes en los RN pesquisados en el Protocolo Nacional y en los que desarrollaron ROP, identificar los que resultaron predictores y a partir de ellos modelar un pronóstico de aparición de la entidad. Estos datos se presentaron en la etapa 2004-2011 y se actualizaron del 2012 al 2015.

Posteriormente enfocamos los factores de riesgo en calidad de predictores de la entidad, a partir de lo cual presentamos un modelo pronóstico de la aparición de la entidad en los RN que deban examinarse.

4.1. Los factores de riesgo en los pacientes examinados en la pesquisa de retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus. 2004-2011

Fue importante conocer qué FR motivaron la entrada de los pacientes en la pesquisa, de este modo ofrecimos salida a parte del segundo objetivo específico, para lo cual presentamos la Tabla 6. El BP extremo (47,5%), el Apgar bajo (34,8%), la oxigenoterapia (34,5%) y el uso de surfactantes (33,5%) resultaron los FR más frecuentes en la pesquisa durante estos años.

Tabla 6. Factores de riesgo en los pacientes pesquisados.

Factor de Riesgo	PRESENCIA DE ROP		Pacientes con el factor de riesgo	Porcentaje (n=751)
	Sí	No		
BP extremo	Sí	75 (21,1)	357	47,5
	No	7 (1,8)		
Apgar bajo	Sí	81 (31)	261	34,8
	No	1 (0,2)		
Oxigenoterapia	Sí	67 (25,9)	259	34,5
	No	15 (3)		
Uso de surfactantes	Sí	63 (25)	252	33,5
	No	19 (3,8)		
EGN baja	Sí	79 (42)	188	25
	No	3 (0,5)		
SDR	Sí	45 (52,9)	85	11,3
	No	37 (5,6)		
Sepsis perinatal	Sí	31 (43,7)	71	9,4
	No	51 (7,5)		
Apnea	Sí	40 (57,1)	70	9,3
	No	42 (6,2)		
VM	Sí	55 (79,7)	69	9,2
	No	27 (4)		
Transfusiones	Sí	34 (50)	68	9
	No	48 (7)		
Uso de esteroides	Sí	25 (43,9)	57	7,6
	No	57 (8,2)		
HI	Sí	41 (89,1)	46	6,1
	No	40 (5,7)		
Embarazo múltiple	Sí	13 (28,3)	46	6,1
	No	69 (9,8)		

BP extremo: bajo peso extremo
 EGN baja: edad gestacional al nacimiento baja
 SDR: síndrome de dificultad respiratoria
 VM: ventilación mecánica
 HI: hemorragia intraventricular

Fuente: Encuesta recolectora del Programa Nacional de Pesquisa de ROP.

Al revisar en la literatura consultada cómo se comportaron los FR en los pacientes examinados para detectar ROP, no existieron reportes que manifestaran este dato. Las investigaciones revisadas reflejaron estas variables relacionadas con el desarrollo de algún grado de la entidad.

4.2. El desarrollo de retinopatía de la prematuridad y los factores de riesgo en los pacientes. 2004-2011

Como parte del segundo objetivo específico, expusimos los FR de los pacientes pesquisados que desarrollaron ROP. Los resultados se sintetizaron en la Figura 3, donde se ordenaron de acuerdo a su presencia en los RN con la entidad.

Los cuatro primeros FR que presentaron los pacientes prematuros con algún grado de ROP resultaron ser: el Apgar bajo (en 81 de los pacientes, el 98,8% de los diagnosticados), la EGN baja (en 79, el 96,3%), el BP extremo (en 75 de ellos, el 91,5%) y la oxigenoterapia (en 67, el 81,7%).

Les siguieron, en orden de frecuencia, el uso de surfactantes, la VM, el SDR y la HI. En los pacientes examinados se presentaron, en menos del 50%, la apnea, las transfusiones, la sepsis perinatal, el uso de esteroides y el embarazo múltiple.

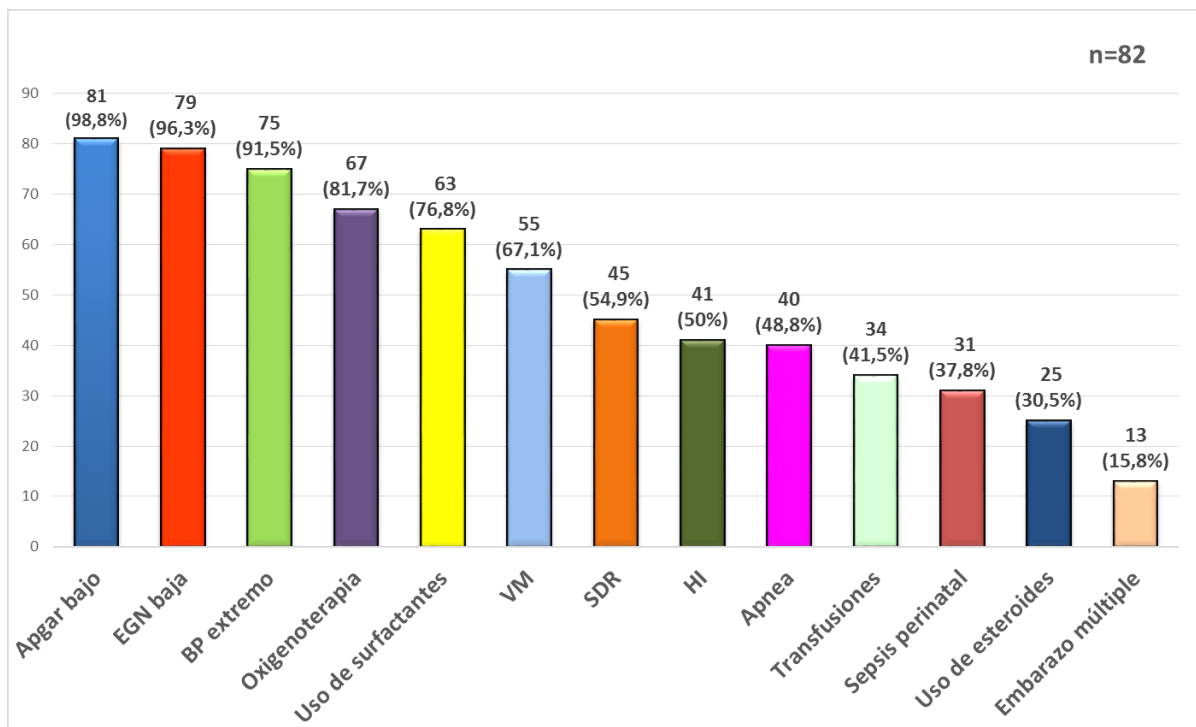


Figura 3. Factores de riesgo en los pacientes que desarrollaron ROP.

Los FR a considerar en la pesquisa de ROP, resultaron diversos en los estudios sobre el tema. ¹⁴⁻⁴¹ Así en cada país que desarrolla programas para su pesquisa se reflejaron unos u otros.

En Cuba, Andújar Coba y García Fernández describieron la EGN baja, el BP extremo, la sepsis y el SDR como los factores de riesgo más frecuentes. ^{125, 127}

Baños Carmona en la provincia La Habana en el año 2013 describió el BP extremo, la EGN baja y el empleo de surfactante como los más frecuentes, seguido de la VM en el 88,2% de los RN con ROP. No encontró significación al analizar el Apgar bajo, a diferencia del estudio que presentamos. ⁵⁰

Eliot Fuentes en Pinar del Río describió como sus FR más frecuentes la oxigenoterapia, el SDR y la sepsis.⁴⁸ Entre el 2006 y 2011, en La Habana, Curbelo Quiñones declaró como FR más frecuentes en sus pacientes la EGN baja, la oxigenoterapia, el SDR y la apnea.¹²⁶

Beauge, en su estudio realizado desde el 2006 al 2014 en Guantánamo, reflejó el BP extremo y la oxigenoterapia como sus FR de mayor frecuencia.¹³⁷ De manera general se reiteraron en unos y otros trabajos el BP extremo, la EGN baja, la VM, oxigenoterapia, Apgar bajo, uso de surfactante y la sepsis neonatal.⁴²

En el mundo numerosas investigaciones mostraron la multifactorialidad en el desarrollo de la ROP. De esta manera Gu, en China, habló de EGN baja, VM y sepsis neonatal.¹⁵⁰ También en ese país Yau coincidió con los dos primeros e incluye el BP extremo, como los principales FR.¹⁵¹

Portes en Brasil describió el Apgar bajo como un FR de gran significación junto a la EGN baja y el BP extremo.¹⁴⁵ También Tomé, en ese país, se refirió al BP extremo, la EGN baja, incluyó además la VM y las transfusiones.¹⁵² En España González Viejo en el 2014 habló de la EGN baja como el principal FR para desarrollar ROP.⁷³

Para ampliar la discusión y enriquecer los resultados, analizamos los primeros FR asociados al desarrollo de la ROP. Posteriormente hicimos referencia al resto.

4.2.1. El Apgar bajo en los pacientes de la pesquisa de ROP

En este trabajo el Apgar bajo se consideró un FR en los pacientes con puntuaciones iguales o por debajo de seis (deprimidos moderada o severamente). Estuvo presente

en el 34,8% de los 751 pesquisados, pero en el 98,8% de los 82 pacientes que presentaron algún grado de ROP.

En aquellos con ROP, tal como reflejó la Figura 4, hubo 20 (24,5%) severamente deprimidos. Estos pacientes estuvieron dentro de los 23 que requirieron tratamiento con láser por llegar a etapas avanzadas de la ROP.

Existieron 61 pacientes (74,3% de los diagnosticados) moderadamente deprimidos por la puntuación obtenida. Solamente uno no presentó Apgar bajo al nacimiento (1,2% de los 82 con ROP).

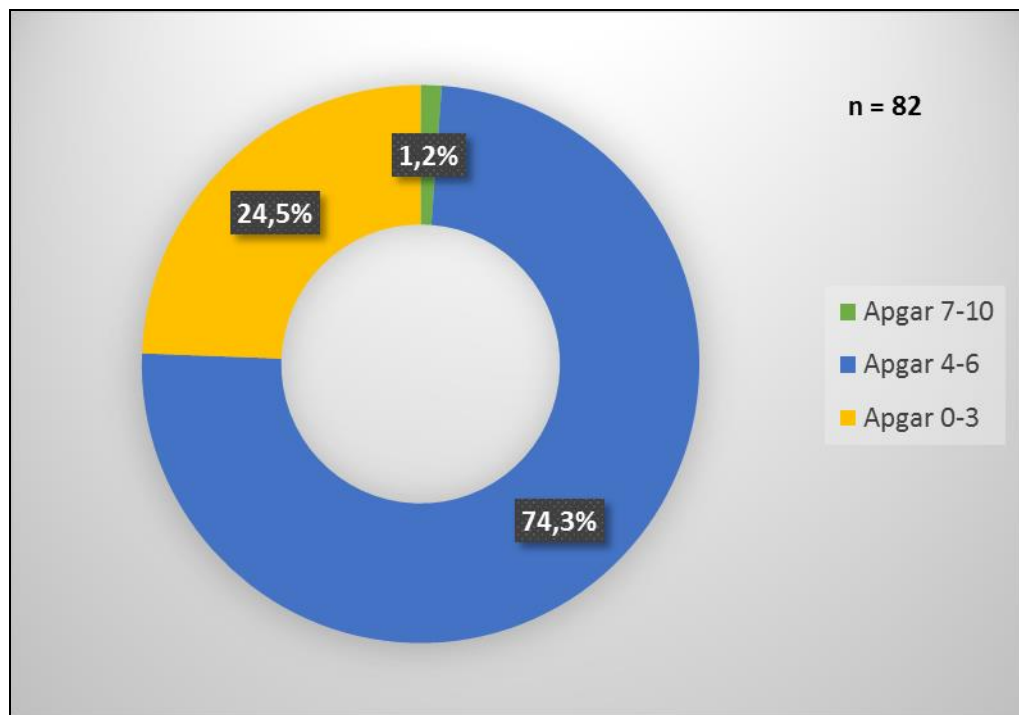


Figura 4. Puntuación de Apgar en los pacientes pesquisados por ROP.

En Cuba Mier de Armas en 2007 planteó que el Apgar bajo es un FR fundamental en el desarrollo de la ROP. ⁴²

Legrá Nápoles en Cienfuegos, también mostró la relación estrecha de este FR con la ROP; con la realización de su trabajo en 2011 en aquellos RN con menos de 35 semanas y 1700 de PN, que además tuvieron como criterio de inclusión ser hipoxiados graves (Apgar entre cero y tres al minuto y menos de cinco a los cinco minutos).

Sin embargo Baños Carmona en La Habana, presentó en su estudio entre el 2005 y el 2010, un 57,2% del total de los pacientes con ROP con puntuaciones de Apgar al minuto entre siete y 10, seguido de los que tuvieron entre cuatro y seis, con un 33,3%. Solamente describió dos RN severamente deprimidos (9,5% de los que desarrollaron la entidad).

El Apgar fue también descrito por autores foráneos como FR relacionado con el desarrollo de la ROP, ejemplo de ello es Doyle, quien define los primeros 60 segundos de vida del RN como vitales para su desarrollo posterior.¹⁵³

Así ocurrió en Brasil, durante la investigación en 152 pacientes con BP extremo realizada por Portes, que describió el Apgar bajo como protagonista en los pacientes con la entidad.¹⁴⁵

En Corea, Jon Hee Hwang reflejó el desarrollo de los grados II y III de la ROP en los RN con puntuaciones de Apgar inferiores a cinco tanto al minuto como a los cinco minutos.³⁹

Otros autores ofrecieron datos estadísticos que corroboran la asociación de dicho FR al desarrollo de grados avanzados de ROP, encontramos entre ellos a Ortega-Molina en España,³⁴ Borroni en Italia¹³⁴ y Salas en Chile.¹³⁹

Los pacientes que desarrollaron ROP en este estudio, y estuvieron moderada o severamente deprimidos, resultaron ser prueba del vínculo directo del Apgar bajo con la fisiopatología de la entidad.

4.2.2. La edad gestacional al nacimiento en los pacientes de la pesquisa de ROP

La EGN, en el seguimiento que se les ofreció a los pacientes en la pesquisa del Protocolo Nacional, se presentó en diferentes modalidades, lo que permitió monitorearlos durante toda la investigación. De aquí que fueron empleados los términos EGCD y EGCT cuando nos referimos a los momentos de diagnóstico y fecha de tratamiento; además de la EGN baja, cuando esta variable fue igual o inferior a 30 semanas y se convirtió en un FR.

En la Tabla 7 mostramos la EGN en sus diferentes modalidades. En los 751 pacientes pesquisados la misma osciló entre 26,2 y 35,6 semanas.

En aquellos que no desarrollaron la entidad, la EGN se presentó con valores superiores a 27,6 semanas, con una media de 32,1.

Sin embargo sus cifras resultaron inferiores en los que tuvieron ROP, siempre por debajo de las 30,6 semanas, con una media de 28,6.

En 79 (96,3% de los 82 pacientes diagnosticados con la entidad), la EGN se comportó como un FR, tal como se representó anteriormente en la Figura 3.

En los 82 pacientes con ROP la EGCD estuvo entre las 30 y 37,1 semanas. Por otro lado, al momento del tratamiento en los 23 que lo requirieron en esa etapa, la EGCT estuvo entre 35,6 y 40 semanas.

Tabla 7. Pacientes pesquisados y estadígrafos descriptivos de edad gestacional.

Edad gestacional al nacimiento	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica	IC 95%
En los pesquisados (751)	26,2	35,6	31,73	2,06	31,58-31,87
En pacientes que no desarrollaron ROP (669)	27,6	35,6	32,11	1,80	31,97-32,25
En pacientes que desarrollaron ROP (82)	26,2	30,6	28,58	1,13	28,33-28,83
EGCD	30,0	37,1	35,14	1,33	34,85-35,28
EGCT	35,6	40	37,2	1,35	36,22-40,51

EGCD: edad gestacional corregida al momento del diagnóstico de ROP

EGCT: edad gestacional corregida al momento del tratamiento

IC: intervalo de confianza

Fuente: Encuesta recolectora del Programa Nacional de Pesquisa de ROP.

Existió similitud con varias provincias del país en cuanto a la EGN, así lo reflejaron los trabajos de Chávez Pardo, Torres Leyva, Andújar Coba, Curbelo Quiñones y García Fernández.^{49, 51, 125-127}

Esto también se correspondió con la revisión que realizamos a la Base de datos nacional del Protocolo de Pesquisa de ROP, acerca de la EGNT en los pacientes procedentes del resto de las provincias.¹⁵⁴

Existieron excepciones en cuanto a la EGN de los pacientes que desarrollaron ROP en algunas regiones cubanas, tales son los casos de Labrada Rodríguez, Eliot Fuentes y Baños Carmona, quienes describieron la aparición de la entidad entre las 30 y 34 semanas de EGN; en esos trabajos no existió la EGN baja como FR.^{47, 48, 50}

En las investigaciones publicadas por especialistas de Italia,¹³⁴ España,^{58, 59, 65, 72, 82} Suecia³⁸ Brasil,¹⁴⁵ Inglaterra⁷⁰ y Estados Unidos,^{3, 19, 57} la EGN en los pacientes con ROP se mantuvo inferior a las 32 semanas; como ocurrió en la contextualización que presentamos.

Estos resultados coincidieron con los criterios internacionales manejados en cuanto a la incidencia de la entidad, reflejados en diversos trabajos.^{17, 38, 59, 131-134, 155} Los criterios de pesquisa varían en la literatura internacional revisada, pero en ella observamos EGN inferiores a 32 semanas y PN por debajo de los 1500 gramos. Así fueron los casos de Inglaterra,^{9, 15} Estados Unidos,¹⁹ España,⁸² Brasil,¹⁴⁵ Sudáfrica,¹⁵⁶ entre otros.¹⁵⁷⁻¹⁶⁸

Sánchez-Waisen,¹⁶⁹ en España, planteó reducir el límite de detección de ROP e incluir a los RN con una EGN menor de 31 semanas, tomó como ejemplo en su estudio el SWEDROP un trabajo Multicéntrico realizado en Suecia, en el que se analizó la EGN y su posible reducción para la pesquisa.

Consideramos que depende del sistema de salud de cada país el destinar recursos para un desarrollo intencionado de investigaciones, que ofrezcan respaldo estadístico suficiente, encaminado a concretar pautas de inclusión y exclusión confiables. Todo esto permitiría a largo plazo el ahorro de insumos, al definir los pacientes que realmente necesitan examinarse.

4.2.3. El peso al nacer en los pacientes de la pesquisa

En este trabajo el PN en los 751 pacientes pesquisados estuvo entre los 800 y 2 530 gramos, con un promedio de 1 639 gramos. En la Tabla 8 reflejamos sus estadígrafos.

Cuando analizamos los RN que no desarrollaron ROP, en ellos el menor PN descrito resultó ser de 935 g, con una media de 1 701g. Pero en aquellos pacientes que sí la presentaron, el máximo PN fue de 1 902 g (628 gramos menos que el valor superior en la población).

Incluso en 44 de ellos el PN se convirtió en un FR asociado a la ROP. En estos pacientes con BP extremo el promedio de PN estuvo en 957 g.

Tabla 8. Pacientes pesquisados y estadígrafos descriptivos del peso al nacer.

Peso al Nacer (gramos)	Mínimo	Máximo	Media	IC 95%
En los pesquisados	800	2530	1639	1610,11-1669,03
En pacientes que no desarrollaron ROP (669)	935	2530	1701	1651,03-1751,79
En pacientes con ROP (82)	800	1902	1138	1105,87-1162,45
En pacientes con ROP y BP extremo (44)	800	1000	957	900,21-985,14

BP: bajo peso

IC: intervalo de confianza

Fuente: Encuesta recolectora del Programa Nacional de Pesquisa de ROP.

El BP extremo fue uno de los principales FR descritos en la literatura cubana en relación al desarrollo de la entidad. ^{47, 50, 51, 125, 136, 146}

De igual modo a nivel mundial se le ha brindado significación estadística al BP extremo. Así lo reflejó Lundgren, que estudió los datos de 2 941 pacientes provenientes del WINROP (Weight Insuline-like growth factor, Neonatal, Retinopathy of Prematurity); investigación multicéntrica en las UCIN de países como Estados Unidos, Suecia y Alemania. Demostró la relación ($p < 0,001$) entre el BP extremo y la ROP. El propio autor también ha desarrollado estudios posteriores que vinculan este FR al desarrollo de la entidad en sus formas más agresivas. ^{38, 41}

Por otra parte Pallás vinculó la severidad de la entidad a los RN con PN inferior a los 1500 gramos, ¹²⁸ al igual que Celebi y Salas. ^{133, 139}

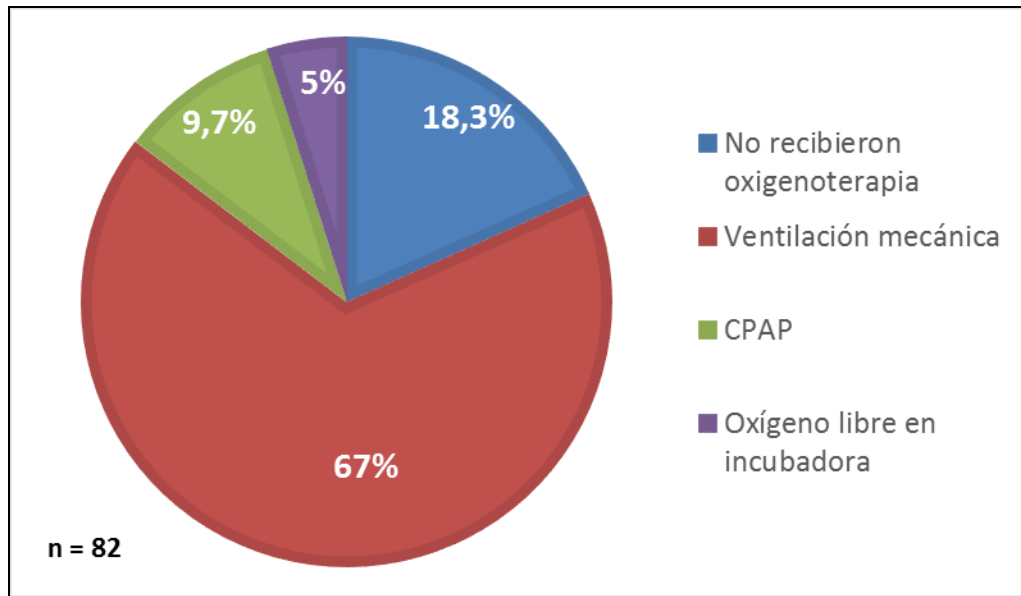
Portes, Port, Cao y García Zambrano reflejaron significación del BP extremo en combinación con otros FR para el desarrollo de la entidad. ^{143, 33, 170, 171}

Consideramos que el BP extremo resultó, al igual que la EGN, un elemento determinante en el desarrollo de la ROP. Ambos FR se asocian a la inmadurez del RN prematuro.

4.2.4. La oxigenoterapia en los pacientes con ROP

En el estudio la oxigenoterapia fue empleada en el 81,7% de los pacientes con ROP, o sea, en 67 de los 82 que la desarrollaron, tal como refleja la Figura 5.

Además de la VM (empleada en el 67% de los pacientes sometidos a oxigenoterapia) se utilizó CPAP en ocho (9,7%) y el oxígeno libre en la incubadora en cuatro (5%). No se utilizó oxigenoterapia solamente en 15 pacientes (el 18,3% de los diagnosticados con ROP).



CPAP: continuous positive airway pressure (en inglés) o presión aérea positiva continua

Figura 5. El empleo de la oxigenoterapia en los pacientes con ROP.

El empleo de oxígeno, en cualquiera de sus modalidades, ha resultado un desencadenante en la fisiopatología de la ROP. ^{91, 94, 95}

En Cuba la oxigenoterapia se reflejó como un FR en varios de los trabajos publicados. ^{48, 126, 135, 137}

En estudios foráneos revisados su asociación a la ROP fue muy frecuente, son múltiples los autores que así lo reflejaron. ^{14-22, 94, 95}

La oxigenoterapia, en nuestra opinión, devino en el FR que, unido a la prematuridad extrema, definió el progreso o no hacia grados avanzados de la ROP. Su administración debidamente monitorizada, hace la diferencia en cuanto al desarrollo de la fisiopatología de la entidad.

4.2.5. Otros factores de riesgo en los pacientes con ROP

Al presentar el resto de los FR y sus puntos de encuentro o diferencias con las bibliografías que consultamos. Fueron, ordenados de acuerdo a su presencia en los pacientes con ROP: el empleo de surfactantes, la VM, el SDR, HI, apnea, transfusiones, sepsis perinatal, uso de esteroides y embarazo múltiple.

.- El empleo de surfactantes: referido en estudios de autores cubanos como Torres Leyva, que al determinar la asociación de su empleo con la ROP describió que existe una probabilidad 2,4 veces mayor de que ocurra la entidad en quienes tenían ese FR. ⁵¹ Por su parte Curbelo Quiñones habló el uso de surfactantes en el 72,2% de los pacientes que desarrollaron ROP. ¹²⁶

En el mundo se destacaron trabajos en los que el empleo de los surfactantes se relacionó al desarrollo de la ROP, como los de Jordan, Liu, Lee, Stenson y Schmidt. ^{19, 21, 22, 25, 26}

.- La VM: recibida en 55 de los 67 pacientes expuestos a alguna modalidad de oxigenoterapia (67% de los diagnosticados con ROP), la más frecuente de sus formas de administración en el presente estudio. Los resultados coincidieron en Cuba con varios autores, ^{50, 51, 126, 127} todos describieron la VM como un FR frecuente en los pacientes con ROP.

En estudios foráneos, como el de Port en Estados Unidos durante el 2014 ³³ y Qing Liu en China durante el 2014, ³⁹ existió asociación entre la VM y el desarrollo de la ROP.

.- El SDR: en Cuba encontramos escasos trabajos que demostraron su asociación a la entidad. ^{50, 126, 136, 146} En el mundo varios autores hablaron de su relación con el desarrollo de la ROP, pero no como el primero en asociarse a su aparición. ^{19, 21, 22, 131, 132}

.- La HI: fue uno de los FR descritos por Torres Leyva en su tesis doctoral. ⁵¹ Pero en otros estudios cubanos revisados no presentó asociación significativa con la ROP. ^{124-127, 135-137} Otros autores foráneos ^{17, 39, 59} coincidieron en no darle significación en el desarrollo de la entidad.

Sin embargo Port, ³³ y Celebi ¹³³ sí se refirieron a las HI como un FR determinante en los pacientes con ROP.

.- La apnea: es uno de los FR que describieron autores cubanos. ^{51, 136} Investigaciones internacionales como el de Brown, ¹⁴ Hakeem ¹⁷ y Zamorano ¹⁸ también la vinculan con la entidad.

.- El uso de transfusiones: está descrito en Cuba ^{51, 125, 136} y en otros países varios autores lo asociaron a la ROP, pero no como primer desencadenante. ¹⁹⁻²¹

.- El uso de esteroides: las publicaciones de Torres Leyva ⁵¹ y Curbelo Quiñones, ¹²⁶ lo describieron en el 34% y 44,4% de los pacientes con ROP, respectivamente. Por otro lado también se reflejó en los trabajos de autores foráneos como Hakeem ¹⁷ y Zamorano. ¹⁸

.- La sepsis perinatal: fue descrita en trabajos cubanos. ^{47, 126, 127} También algunos autores foráneos la reflejaron como FR asociado al desarrollo de la ROP, pero no como la primera en orden de frecuencia, sino combinada con otros factores. ¹⁸⁻²³

.- El embarazo múltiple: último FR analizado en el trabajo, fue descrito en la literatura cubana por Soto Fors, quien se refirió de manera retrospectiva a los 52 RN procedentes de embarazos múltiples, desde 1999 hasta el 2010 en Mayabeque. ¹³⁵ Andújar Coba, desde 1997 hasta el 2002, presentó en sus pacientes pesquisados el embarazo gemelar en 7% y trillizos en un 5,72%. ¹²⁵ El resto de los estudios cubanos revisados no ofrecieron significación estadística al embarazo múltiple.

En el mundo el tema fue abordado por diversos autores, ¹⁴⁻²³ y se destacó particularmente García Serrano en este tema. ⁹⁶

Los FR fundamentales en el desarrollo de la ROP dependieron de la inmadurez del RN al nacer, en este caso la EGN baja y el BP extremo, asociados directamente a la prematuridad. Pero pensamos que en la medida en que el RN posea otros FR incorporados, así aumentará su probabilidad de desencadenar la fisiopatología de la entidad.

4.3. Los factores de riesgo en los pacientes examinados y diagnosticados en el Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad. 2012-2015

Al exponer el comportamiento de los FR en los pacientes examinados según el Protocolo Nacional de Pesquisa de ROP desde el año 2012 hasta el 2015, la EGN baja ocupó el primer peldaño, estuvo en 81 de los 414 examinados (19,6%) y en los 26 que desarrollaron ROP (100% de los diagnosticados).

En los FR el BP extremo se encontró en el segundo lugar, presente en 76 pacientes (18,4% de la pesquisa) y en el 100% de los que desarrollaron ROP.

El Apgar bajo en esta etapa ocupó el tercer lugar, en la pesquisa 55 pacientes lo presentaron, de ellos 20 desarrollaron ROP (13,2% de los examinados y 76,9% de los diagnosticados).

Le siguieron en orden de aparición: la VM (en 19 pacientes, el 73,1% de los 26 con ROP), oxigenoterapia (12 pacientes, el 46,1% de los diagnosticados), así como la apnea y el SDR (ambos en ocho RN prematuros, el 30,8%).

En esta etapa fueron menos frecuentes las transfusiones, el uso de surfactantes, la sepsis perinatal, el empleo de esteroides y el embarazo múltiple.

4.4. Factores de riesgo en los pacientes examinados en el Protocolo Nacional de pesquisa de ROP durante el período 2004-2015

Si analizamos el comportamiento de los FR en los pacientes durante este estudio, los más frecuentes en la pesquisa realizada en ambas etapas fueron el BP extremo, en 433 pacientes (el 37,2% de los 1 165 examinados), la oxigenoterapia en 320 (en un 27,5%) y el Apgar bajo en 316 (en el 27,1%).

En los pacientes diagnosticados durante la investigación los FR que más se presentaron resultaron ser: la EGN baja (presente en 105 pacientes, el 97,2% de los 108 con ROP), el BP extremo y el Apgar bajo (ambos en 101 de ellos, lo que equivale al 93,5%). Les siguieron en orden, la oxigenoterapia (en 79 pacientes, el 73,1%) y la VM (en 74, el 68,5%). Esto se correspondió con la mayoría de la bibliografía revisada y ya descrita.

4.5. Factores de riesgo predictores para el desarrollo de la retinopatía de la prematuridad en la provincia Sancti Spíritus. 2004-2011

Como parte del análisis que se realizó a los FR en el estudio, fueron valoradas sus potencialidades como predictores de la ROP. De este modo ofrecimos salida al componente final del segundo objetivo específico de la investigación.

A partir de esta idea nos propusimos determinar a nivel poblacional el orden jerárquico de estos FR y brindar una visión generalizadora, sobre cuáles considerar como predictores del desarrollo de la ROP en la provincia, durante la etapa para la que se concibió inicialmente el estudio (2004- 2011).

Para ello se empleó un árbol de clasificación, herramienta que modeló la influencia de determinados factores para que ocurra un suceso ¹¹⁹⁻¹²¹ y nos ofreció mayor certeza de los resultados clínicos y epidemiológicos obtenidos.

Al introducir los datos del trabajo y aplicar el método de CHAID, ¹²⁰ se ordenaron por nodos los FR y aparecieron los predictores de la ROP, según el valor de chi 2 obtenido en cada uno de ellos.

La respuesta con el árbol de clasificación ofreció una partición, obtenida de forma recursiva, mediante una serie de cuestiones binarias (sí/no). Al final del proceso el conjunto de datos resultó dividido en diversas clases: los nodos terminales.

En el análisis realizado la presencia de ROP tuvo una respuesta con índices por encima del 60%. El modelo del árbol, en la relación de lo pronosticado en los 751 pacientes, respecto a lo observado (el desarrollo de la entidad), tuvo un 67,1% de

certeza. Esto se mostró en la Tabla 9, en la que además fue constatado un porcentaje global de pronóstico correcto del 94,5%.

Tabla 9. Porcentaje de pronóstico que ofrece el árbol de clasificación. Sancti Spíritus 2004-2011.

Observado (desarrollo de ROP)	Pronosticado		
	Sí	No	Porcentaje correcto
No	655	14	97,9%
Sí	27	55	67,1%
Porcentaje global	90,8%	9,2%	94,5%

Método de crecimiento CHAID. Variable dependiente: Presencia de ROP

Fuente: Procesamiento realizado para obtener el árbol de clasificación.

Una vez procesados los datos obtuvimos el modelo de árbol de clasificación. A partir del cual resultaron, en orden jerárquico, la VM, la EGN baja y la oxigenoterapia; como las variables predictoras principales para el desarrollo de la ROP durante este período de tiempo, todo esto esquematizado en la Figura 6.

Como resultado del análisis que proporciona el árbol de clasificación, la VM estuvo presente en 69 de los 751 pesquisados y el 79,7% con ese FR desarrolló la ROP. Tuvo una $\chi^2 = 369,669$ y un valor $p = 0,000$

De los 682 pacientes que no tenían la VM como FR, apareció la EGN baja como segundo predictor (con $\chi^2 = 121,678$ y $p = 0,000$). Entre ellos 27 desarrollaron la entidad, el 100% de los pacientes con ese FR.

En los que no tenían VM como FR, pero sí EGN baja (128 pacientes), el tercer predictor de importancia fue la oxigenoterapia (con $\chi^2=27,257$ y $p=0,000$). En ellos 24, el 42,1% con el FR, desarrollaron ROP.

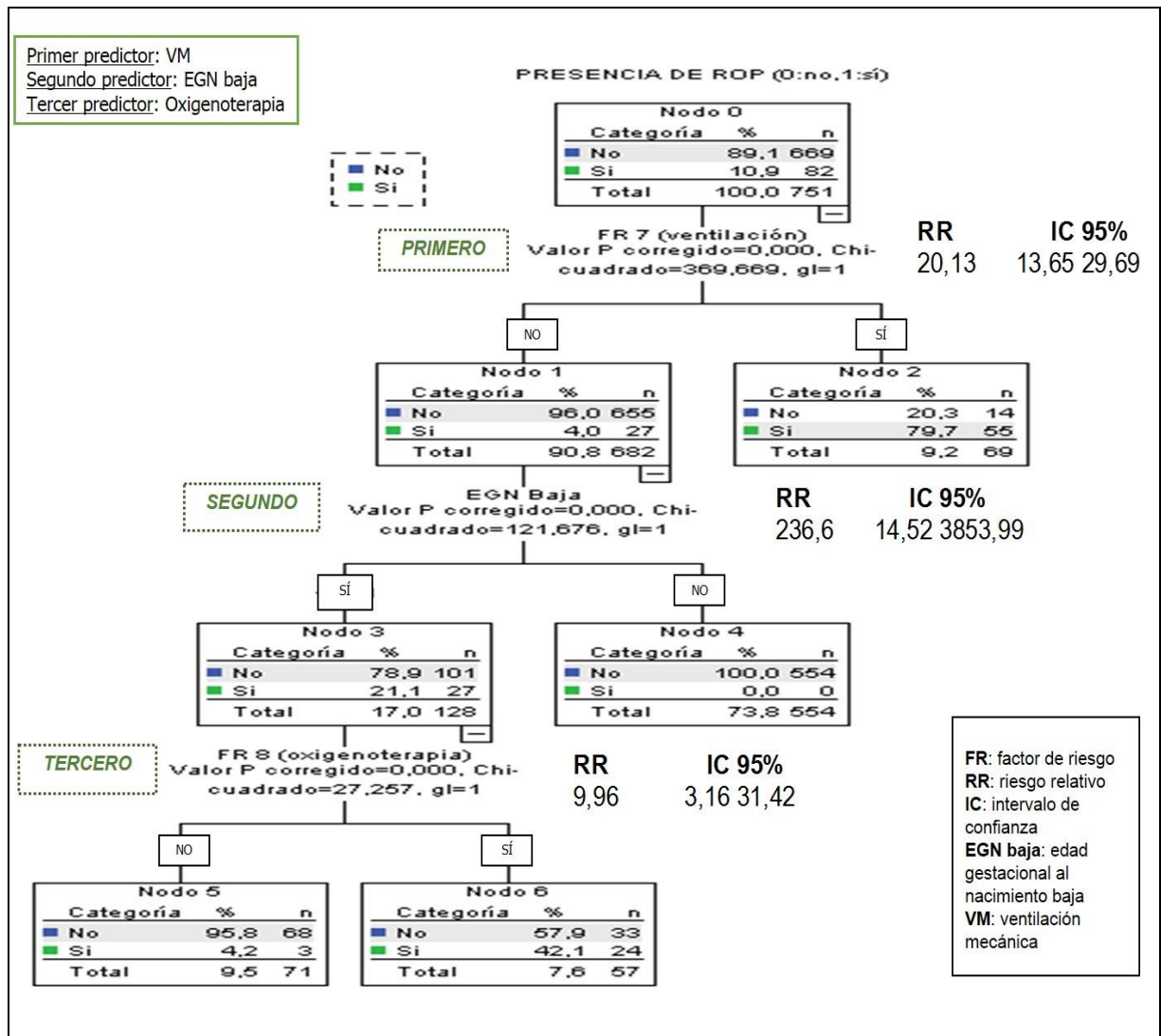


Figura 6: Árbol de clasificación con los factores de riesgo predictores para desarrollar retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus. 2004-2011.

Los resultados obtenidos reforzaron el criterio de que la combinación de FR fue determinante para la presencia de ROP e incrementó el riesgo de padecerla, ¹⁴⁻¹⁶

siempre debemos considerar la prematuridad extrema como principal elemento para el desarrollo de la entidad. ^{26, 76, 133}

La VM, primer predictor, resultó un FR descrito en múltiples trabajos, por su asociación al desarrollo de la ROP, tanto en estudios cubanos ^{51, 50, 126, 127} como extranjeros. ^{33, 39}

En el caso del segundo predictor, la EGN baja, existieron diversas investigaciones que la mostraron en relación directa con la entidad, tanto nacionales ^{42, 51, 125, 127, 136} como foráneas. ^{16, 21, 35-41, 73, 145, 150, 172}

La oxigenoterapia, el tercero de los FR predictores, ha sido asociada a la ROP por múltiples autores. ^{25, 26, 85, 91, 94, 95, 172}

No existieron en la bibliografía revisada estudios similares al que presentamos, que aplicasen el árbol de clasificación en esta entidad oftalmológica.

Sin embargo sí han sido publicados trabajos que se refirieron a elementos predictores para pronosticar el desarrollo de la ROP y su avance a grados más avanzados.

Así algunos hablaron de la EGN baja unida al BP extremo, ^{36, 37, 38, 41, 111, 173} otros se refirieron a factores genéticos que predijeron la entidad. ^{34, 69, 139, 143}

También se atribuyó peor pronóstico a aquellos RN prematuros que poseían sexo masculino y color de la piel blanca. ^{33, 34}

La telemedicina, ^{108, 109, 111, 112, 142, 162, 142} con sus múltiples bondades, aportó certeza y rapidez en el diagnóstico de la ROP y ya se desarrollan estudios para emplearla en la determinación del pronóstico de la entidad.

Con el resultado alcanzado mediante la aplicación del árbol de clasificación, fortalecimos el principio de que la prematuridad extrema (que involucra a la EGN baja), conlleva maniobras para lograr la sobrevida del RN (en las que la oxigenoterapia y la VM son necesarias); de ahí que la obtención de estos tres FR como predictores no estuvo lejos de la fisiopatología ya conocida de la ROP.

4.6. Presentación de un modelo para pronosticar la aparición de retinopatía de la prematuridad

Como parte del tercer objetivo específico y a partir de los FR predictores resultantes del árbol de clasificación, en el estudio se utilizó una regresión logística.¹²¹⁻¹²³ Con ella fue obtenido un modelo para pronosticar la probabilidad de aparición de ROP en los pacientes que se examinen en el futuro. El empleo del árbol de clasificación se hizo más cuando paralelamente realizamos una regresión logística.

El procesamiento a realizar en el SPSS¹¹⁹ incluyó los resultados obtenidos, para incorporar los FR predictores y obtener un modelo de predicción del desarrollo de ROP cuando nos enfrentamos a un RN prematuro en la pesquisa.

Fue necesario evaluar el porcentaje de confiabilidad o clasificación que nos ofreció el modelo elaborado. Los índices de pronóstico estuvieron por encima del 70% (el porcentaje correcto en los pacientes que desarrollaron ROP fue de 78%).

El porcentaje global de clasificación, que mostró la relación entre lo pronosticado respecto a lo observado, fue de un 96,3%. Con el propósito de mostrar estos datos, que fortalecieron el valor del procedimiento, presentamos la Tabla 10.

Tabla 10. Porcentaje de clasificación que ofrece el modelo de regresión logística.

Observado		Pronosticado		
		Presencia de ROP (0:no,1:sí)		Porcentaje
		No	Sí	
Presencia de ROP (0:no,1:sí)	No	659	10	98,5
	Sí	18	64	78,0
Porcentaje global				96,3

Fuente: Modelo de regresión logística realizado.

En el modelo de regresión logística se introdujeron los valores de los predictores: VM (X_1), EGN baja (X_2) y oxigenoterapia (X_3). La EGN se expresó en semanas, mientras el resto de los FR se codificaron en cero (si no estaban presentes) y uno (cuando se encontraban).

Los datos fueron tabulados y a partir de ese procesamiento el SPSS ofreció un modelo pronóstico. Los Beta fueron los coeficientes de los predictores y representaron las OR de ocurrencia de ROP, frente a la no ocurrencia, del resto de los elementos reflejados en las columnas de la Tabla 11.

Los resultados ofrecieron cifras de OR de 422,292 (para la VM), 11,137 (en la EGN baja) y 17,722 (oxigenoterapia). Todo esto con IC del 95% y valores $p=0,000$.

Tabla 11. Regresión logística. Procesamiento de los datos. 2004-2011.

Variables	Beta	Error	Chi ²	p	OR	I.C. 95,0%	
		Típico	Wald	valor		Inferior	Superior
Ventilación mecánica (x ₁)	6,046	,894	45,739	,000	422,292	73,232	2435,132
EGN baja (36-x ₂)	2,410	,371	42,155	,000	11,137	5,380	23,054
Oxigenoterapia (x ₃)	2,875	,668	18,542	,000	17,722	4,789	65,586
Constante	-20,320	2,853	50,736	,000	,000		

X: Variables introducidas (factores de riesgo predictores)

EGN baja: edad gestacional al nacimiento baja

OR: odds ratio

IC: intervalo de confianza

Fuente: Procesamiento realizado para obtener el modelo de regresión logística.

La OR expresó la frecuencia con que ocurrirá un suceso (en este caso la ROP) cuando existió exposición a un hecho (el FR, en el estudio que nos ocupa). Sus valores en los FR predictores son significativos, con IC que así lo demuestran.

En este modelo de regresión logística se expresó la probabilidad de que un RN prematuro desarrolle la entidad. En la medida que aumentó su valor, se incrementó proporcionalmente la posibilidad de que el paciente enfermara.

Presentamos en la Figura 7 el modelo para predecir la aparición de la ROP, a partir de sus FR predictores.

$$p = \frac{1}{1 + e^{20,259 - 2,589x_1 - 2,033(36 - x_2) - 2,098x_3}}$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-52,929 - 2,589x_1 - 2,033x_2 - 2,098x_3}}$$

p : probabilidad de que desarrolle ROP

e : constante de Euler (2,718)

Ventilación mecánica (X_1): presente (1) ausente (0)

EGN (X_2): Se expresa en semanas

Oxigenoterapia (X_3): presente (1) ausente (0)

Figura 7. Expresión del modelo logístico a emplear para predecir la ROP.

Con el empleo de este modelo pronóstico se logró predecir, una vez que vayamos a incluir en la pesquisa del estudio a un paciente, al obtener el valor de la p que indique la probabilidad de desarrollar ROP.

Para interpretarlo y hacer explícita su utilidad, fue elaborada la Tabla 12, en la que presentamos un ejemplo que constató cómo el valor de la p se incrementó en la medida en que fue menor la EGN; pero si en el paciente existía asociación del resto de los FR predictores, entonces la p fue mayor.

En las filas inferiores de esa tabla (en las que la EGN es mayor) los valores de p fueron cada vez más bajos. El número después de la letra E, significó la cantidad de ceros que antecedieron el primer dígito (por ejemplo $3,66156e-05=0,0000366156$).

Tabla 12. Regresión logística. Ejemplo de aplicación del modelo.

EGN	p^*	p^{**}	RR	AR
26	0,99999695	0,998714088	1,00128452	0,00128286
27	0,99996606	0,985866875	1,01430131	0,01409919
28	0,99962229	0,862356292	1,1591755	0,137266
29	0,9958106	0,360083903	2,76549602	0,6357267
30	0,95525506	0,048108142	19,8564114	0,90714692
31	0,65723577	0,004518709	145,447688	0,65271707
32	0,14691563	0,000407525	360,506788	0,1465081
33	0,01523211	3,66156E-05	416,000849	0,0151955
34	0,00138731	3,28875E-06	421,835326	0,00138402
35	0,00012476	2,95381E-07	422,36739	0,00012446
36	1,1207E-05	2,65297E-08	422,415244	1,118E-05

* Probabilidad de ROP con Ventilación mecánica y Oxigenoterapia

** Probabilidad de ROP sin Ventilación mecánica y Oxigenoterapia

EGN: edad gestacional al nacimiento

AR: Reducción de riesgo

RR: Riesgo relativo

Fuente: Modelo de regresión logística

Este método estadístico en Cuba fue empleado solamente por Legrá Nápoles, ¹³⁶ quien lo utilizó en Cienfuegos, pero desarrolló una metodología diferente a la variante que presentamos en este estudio. En su trabajo consideró predictores de ROP a la oxigenoterapia y al empleo de las transfusiones.

En España, Ruiz Cano en su tesis doctoral, también empleó la regresión logística y encontró significación en la EGN baja y la oxigenoterapia. ¹⁷²

Las literaturas revisadas hablaron de FR predictores de ROP, ^{33, 34, 36, 37, 38, 41, 69, 111, 139, 143, 173} pero sin emplear métodos estadísticos con el enfoque del trabajo que presentamos. En todos se mencionaron, no obstante, la prematuridad extrema (EGN

baja) y el BP extremo al nacer como elementos determinantes en el desarrollo de la entidad.

La variante de análisis a los FR que empleamos permitió enfocarlos de forma diferente a las ofrecidas anteriormente por la literatura.

Conclusiones Capítulo 4

Las características de los pacientes con ROP en relación a sus factores de riesgo en las etapas 2004-2011 y 2012-2015 presentaron similitudes; resultaron los más frecuentes en el período que abarcó la investigación, la edad gestacional al nacimiento baja, el bajo peso extremo, el Apgar bajo y la oxigenoterapia.

A partir de los factores de riesgo presentes en los pacientes con retinopatía de la prematuridad durante la etapa 2004-2011 y con la elaboración de un árbol de clasificación, la ventilación mecánica, la edad gestacional al nacimiento baja y la oxigenoterapia devinieron en los predictores para el desarrollo de la entidad en la provincia.

El empleo de la regresión logística, a partir de los factores de riesgo predictores, permitió elaborar un modelo de predicción, cuya utilización orienta, una vez nacido un paciente prematuro, sobre la probabilidad de desarrollar o no la ROP.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La tasa de prevalencia de la retinopatía de la prematuridad en Sancti Spíritus mostró un ascenso en el período de la investigación, en correspondencia con el diagnóstico de la entidad, propiciado por el índice de prematuridad existente en la provincia.
2. El diagnóstico de retinopatía de la prematuridad se mantuvo durante el período, pero su tasa de incidencia ha disminuido con el desarrollo del manejo perinatal del recién nacido prematuro, predominaron los varones, de piel blanca y los grados menos severos de la entidad.
3. Los factores de riesgo predictores de la entidad en la provincia resultaron ser la ventilación mecánica, la edad gestacional al nacimiento baja y la oxigenoterapia.
4. La presentación de un modelo pronóstico para la aparición de la retinopatía de la prematuridad en los pacientes que se examinen en el futuro, mostró una variante diferente de enfoque al análisis de sus factores de riesgo.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Presentar los resultados de la contextualización realizada en los talleres nacionales de trabajo conjunto entre oftalmólogos y neonatólogos, para establecer similitudes y diferencias en cada territorio.
2. Proponer al grupo asesor del Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad, replicar estudios similares en otros escenarios cubanos.
3. Evaluar la posibilidad de determinar los factores de riesgo predictores de la retinopatía de la prematuridad en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind cristalline lens. Am J Ophthalmol [internet]. 1942 [citado 20 de enero 2017]; 25:203-4. Disponible en: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(42\)92088-9/abstract](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(42)92088-9/abstract)
2. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, J E Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. Br J Ophthalmol [internet]. 2002 Jun [citado 10 de febrero 2017]; 86(6):696-700. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1771164/>
3. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. World J Clin Pediatr. 2016; 5(1):35-46. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.35
4. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. Pediatr Res. 2013; 74:35-49. doi:10.1038/pr.2013.205
5. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol [internet]. 1988 [citado 20 de febrero 2017]; 106:471-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2895910>

6. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol [internet]. 2001 [citado 20 de febrero 2017]; 119:1110-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483076>
7. The Multicenter Trial of Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. 15-Year outcomes following Threshold Retinopathy of Prematurity: Final results. Arch Ophthalmol [internet] 2005 [citado 20 de febrero 2017]; 123(3):311-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/416903>
8. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Visual acuity at 10 years in cryotherapy for retinopathy of prematurity study eyes: Effect of retinal residua of retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol [internet]. 2006 [citado 20 de febrero 2017]; 124(2):311-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/417496>
9. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol [internet]. 2003 [citado 21 de febrero 2017]; 121(12):1684-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662586>
10. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final visual acuity results in the early

treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol [internet]. 2010 [citado 21 de febrero 2017]; 128(6): 663-71. Disponible en: <https://retinopathyprematurity.com/rop/early-treatment-etrop-trial/>

11. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. Arc Ophthalmol [internet]. 1984 [citado 21 de febrero 2017]; 102:1130-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6547831>
12. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol [internet]. 1987 [citado 21 de febrero 2017]; 105(7):906-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3606449>
13. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol [internet]. 1 de julio de 2005 [citado 21 de febrero 2017]; 123(7):991-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/417157>
14. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA . Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. Int Ophthalmol [internet]. 1998 [citado 25 de febrero 2017]; 22(5):279-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826544>
15. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. BMC Pediatr [internet]. 2005 [citado 25

de febrero 2017]; 5(1):18. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985170>

16. Rodríguez Hurtado FJ, Cañizares JM. Despistaje de la retinopatía del prematuro. Nuestra experiencia sobre los límites de peso al nacer, edad gestacional y otros factores de riesgo. Arch Soc Esp Oftalmol [internet]. 2006 [citado 29 marzo 2017]; 81:275-80. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000500006
17. Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. Middle East Afr J Ophthalmol [internet]. 2012 [citado 20 de noviembre 2016]; 19:289-94. Disponible en: <https://www.meajo.org/article.asp?issn=0974-9233;year=2012;volume=19;issue=3;spage=289;epage=294;aulast=Hakeem>
[m](https://www.meajo.org/article.asp?issn=0974-9233;year=2012;volume=19;issue=3;spage=289;epage=294;aulast=Hakeem)
18. Zamorano Jiménez, Manuel Salgado Valladares M, Velásquez Valassi B. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. Gaceta Médica de México [internet]. 2012 [citado 29 marzo 2017]; 148(1):19-25. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3895017>
19. Jordan CO. Retinopathy of Prematurity. Pediatr Clin North Am. [internet]. junio de 2014 [citado 29 de marzo 2017]; 61(3):567-77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395514000182>

20. Kim TL, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatric Perinat Epidemiol [internet]. 2004 [citado 29 de marzo 2017]; 18(2):130-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996252>
21. Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou HK, Chung MY, Yang YH, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. Am J Perinatol [internet]. 2005 [citado 29 de marzo 2017]; 22(2):115-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731992>
22. Lee JW, Thomas McElrath T, Chen M, Wallace DK, Allred EN, Leviton A, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for Retinopathy of Prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26(8):811-8. doi:10.3109/14767058.2013.764407
23. Yang Z, Wang H, Jiang Y, Hartnett ME. VEGFA activates erythropoietin receptor and enhances EGFR2-mediated pathological angiogenesis. Am J Pathol [internet]. 2014 [citado 20 de marzo 2017]; 184(4):1230-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630601>
24. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. Indian Pediatr [internet]. 2004 [citado 20 de enero 2017]; 41(7):665-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297681>

25. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med [internet]. 2013 [citado 20 de enero 2017]; 368:2094-104. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1302298>
26. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA [internet]. 2013 [citado 20 de marzo 2017]; 309(20):2111-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23644995/>
27. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD. Early CPAP versus Surfactant in extremely preterm infants. Neonatal Research Network. N Engl J Med [internet]. 2010 [citado 20 de marzo 2017]; 362:1970-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0911783#t=article>
28. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. BMC Pediatr [internet]. 2013 [citado 23 de marzo 2017]; 13(78). Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.../1471-2431-13-78>
29. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, Elsada M, Aly H, et al. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. J

Perinatol [internet]. 2014 [citado 19 de marzo 2017]; 34:453-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674983>

30. Ahmadpour-Kacho M, Motlagh AJ, Rasoulinejad SA, Jahangir T, Bijani A, Pasha YZ. Correlation between hyperglycemia and Retinopathy of prematurity. *Pediatr Int* [internet]. 2014 [citado 20 de marzo 2017]; 56:726-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803073>
31. Au SCL, Tang SM, Rong SS, Chen LJ, Yam JSC. Association between hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a systemic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5:9091. doi:10.1038/srep09091
32. Manzoni P, Farina D, Maestri A, Giovannozzi C, Leonessa ML, Arisio R, Gomirato G. Mode of delivery and Threshold retinopathy of prematurity in pre- term ELBW neonate. *Acta Paediatr* [internet]. 2007 [citado 20 de marzo 2017]; 96(2):221-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429909>
33. Port AD, Chan RV, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for Retinopathy of Prematurity: Insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252(10):1669-77. doi:10.1007/s00417-014-2716-1
34. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos JM, Uberos-Fernández J, Solans-Pérez de Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and environmental influences on Retinopathy of Prematurity. *Mediators of Inflammation* [internet]. 2015 [citado 22 de marzo 2017]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/764159>

35. Doig Turkowski J, Chafloque Cervantes A, Valderrama Rocha P, Valderrama Torres R, Vega Vega R, Vela Balladares P, et al. Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de muy bajo peso al nacer egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima. Rev Perú Pediatr [internet]. 2007 [citado 15 de febrero 2017]; 60(2):88-92. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rpp/v60n2/pdf/a03v60n2.pdf>
36. Binenbaum G, Ying G-S, Quinn GE, Huang J, Dreiseitl S, Antigua J, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age Retinopathy of Prematurity Risk Model. Arch Ophthalmol [internet]. 2012 [citado 15 de febrero 2017]; 130:1560-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229697>
37. Wu C, Löfqvist C, Lois EH, Smith DK, Veen V, Hellström A, et al. Importance of Early Postnatal Weight Gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: A multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2012; 130(8):992–9. doi:10.1001/archophthalmol.2012.243
38. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmstrom G, Ley D, et al. Low Birth Weight Is a Risk Factor for Severe Retinopathy of Prematurity depending on gestational age. Plos one. 2014; 9(10). doi:10.1371/journal.pone.0109460

39. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015; 122(5):1008-15. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.017
40. Jongmoon K, Jang Yong J, Sung Shin K. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe Retinopathy of Prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr* [internet]. 2015 [citado 28 de enero 2017]; 58(2):52-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357772/>
41. Lundgren P, Wilde A, Löfqvist Ch, Smith LEH, Hard A-L, Hellström A. Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(11):1565-9. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-304905
42. Mier ML. Resultados del programa cubano de prevención de ceguera en el niño con retinopatía de la prematuridad. *Visión Panamericana* [internet]. 2008 [citado 9 de abril 2017]; 7(1):12-13. Disponible en: <https://www.ofthalmologos.org.ar/catalogo/items/show/4124>
43. OMS. Ceguera y discapacidad visual. Nota Descriptiva No 282 [internet]. 2014 [citado 28 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/es/index.html>
44. OMS. Nota descriptiva No 363 [internet]. 2015 [citado 16 de diciembre 2016] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>

45. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis. *Lancet*. 2012; 379(9832):2162-72. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
46. Elorza D, Sánchez AM, Pérez J. Ventilación mecánica neonatal. *An Pediatr Contin* [internet]. 2009 [citado 30 de marzo 2017]; 7(1):8-15. Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/ventilacion-mecanica-neonatal/articulo/80000473/>
47. Labrada Rodríguez YH, Vega Pupo C, Peña Hernández Y. Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en la provincia Las Tunas. *Rev Cub Oftalmol* [internet]. 2006 [citado 20 de febrero 2017]; 19(1). Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762006000100002&lng=es&nrm=iso.
48. Eliot Fuentes BE, Marucha Chávez Morales M, Barrera Villar Y, García Muñoz CL, de la Portilla Castro MM. Factores de riesgo y comportamiento de la retinopatía de la prematuridad. *Rev Ciencias Médicas* [internet]. 2013 [citado 29 de marzo 2017]; 17(3):123-33. Disponible en: <https://new.medigraphic.com/cgi-bin/contenido.cgi?IDPUBLICACION=4551>
49. Chávez Pardo I, Sanz Pérez R, González Rodríguez NT, de Jesús Rodríguez D. *Archivo Médico de Camagüey* [internet]. 2007 [citado 29 de marzo

2017]; 11(4). Disponible en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211118055001>

50. Baños Carmona OL, Toledo González Y, Soto García M, Mier Armas M, Rúa Martínez R, Lapidó Polanco S. Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en la provincia La Habana. Revista Cubana de Oftalmología [internet]. 2013 [citado 29 de marzo 2017]; 26(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762013000200012
51. Torres Leyva M, López Cardet R. Retinopatía de la Prematuridad en Ciudad de la Habana: factores que influyen en su desarrollo. [Tesis doctoral en internet]. [La Habana]: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2010 [citado 20 de enero 2017]. Disponible en: <https://tesis.repo.sld.cu/360/>
52. Rodríguez Rodríguez M, Díaz Guzmán EC, Concepción Pacheco JA. Estudio clínico epidemiológico de la Retinopatía de la Prematuridad en la provincia de Sancti Spíritus. 2005-2010. Rev. Infocencia [internet]. 2014 [citado 20 de enero 2017]; 18(1). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/enfermeria/resource/es/cum-56262>
53. Gregory ID. Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) in children in whom the disease has not progressed to complete blindness, and the subsequent investigation of cases of myopia. Br J Ophthalmol [internet].

1957 [citado 20 de enero 2017]; 41(6):321–37. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13426471>

54. Reedy EA. The discovery of retrolental fibroplasias and the role of oxygen: a historical review, 1942-1956. *Neonatal Netw* [internet]. 2004 [citado 25 de enero 2017]; 23(2):31-8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077858>
55. Silverman WA. Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable [Serie en línea]. [Acceso: febrero 2004]; 1(1) [Aprox. 32]. Disponible en:
www.neonatology.org.2002.
56. Rodríguez Masó S. Diagnóstico situacional de la baja visión en Cuba. *Revista Cubana de Oftalmología* [internet]. 2016 [citado 29 de marzo 2017]; 29(2):186-8 Disponible en:
http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/474/html_192
57. Ozturk T, Er D, Yaman A, Tulin Berk A. Changing trends over the last decade in the aetiology of childhood blindness: a study from a tertiary referral centre. *British Journal of Ophthalmology* [internet]. 2016 [citado 25 de marzo 2017]; 100(2):166-71. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306737>
58. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015; 122(1):200-10.
doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.050

59. Blanco Teijeiro MJ. Retinopatía de la prematuridad. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006; 81(3):129-30. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000300001
60. Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. IGF-1 and Anti-VEGF in ROP: Has the time come?. Neonatology [internet]. 2014 [citado 25 de enero 2017]; 106(3):254-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197141/>
61. Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Magnus Domellöf M, Friberg LE, Jan Borg M, et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. Pediatr Res. 2013; 73:68-74. doi:10.1038/pr.2012.146
62. Hard AL, Smith LE, Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. Semin Fetal Neonatal [internet]. 2013 Feb 18 [citado 20 de marzo 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809333/>
63. Mititelu M, Chaudhary KM, Lieberman RM. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: part 1. Retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus [internet]. 2012 [citado 22 de marzo 2017]; 49:332-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938516>

64. Wang H, Yang Z, Jiang Y, Hartnett ME. Endothelial NADPH oxidase 4 mediates vascular endothelial growth factor receptor 2-induced intravitreal neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis* [internet]. 2014 [citado 29 de enero 2017]; 20:231-41. Disponible en: <https://www.molvis.org/molvis/v20/231/>
65. Wang H, Yang Z, Jiang Y, Flannery J, Hammond S, Tal Kafri T, et al. Quantitative analyses of retinal vascular area and density after different methods to reduce VEGF in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [internet]. 2014 [citado 20 de marzo 2017]; 55(2):737-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915769/>
66. Wang H, Smith GW, Yang Z, Jiang Y, McCloskey M, Greenberg K, et al. Short Hairpin RNA-Mediated Knockdown of VEGF in Muller cells reduces intravitreal neovascularization in a rat model of Retinopathy of Prematurity. *Am J Pathol* [internet]. 2013 [citado 10 de abril 2017]; 183(3):964-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972394>
67. Wang H, Byfield G, Jiang Y, Smith GW, Manabu McCloskey M, Hartnett ME. VEGF-mediated STAT3 activation inhibits retinal vascularization by down-regulating local erythropoietin expression. *Am J Pathol* [internet]. 2012 [citado 10 de abril 2017]; 180:1243-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230249>

68. Smith LE, Hard AL, Hellstrom A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. Clin Perinatol [internet]. 2013 [citado 10 de abril 2017]; 40: 201-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719305>
69. Pietrzyk JJ, Kwinta P, Bik-Multanowski M, Madetko-Talowska A, Jagła M, Tomasik T, et al. New insight into the pathogenesis of retinopathy of prematurity: assessment of whole-genome expression. Pediatric Research [internet]. 2013 [citado 14 de abril 2017]; 73(4):476-83. Disponible en: <http://www.nature.com/pr/journal/v73/n4-1/full/pr2012195a.html>
70. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med [internet]. 2012 [citado 12 de abril]; 367:2515-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268666>
71. Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling pathways triggered by oxidative stress that mediate features of severe retinopathy of prematurity. JAMA Ophthalmol [internet]. 2013 [citado 10 de abril 2017]; 131:80-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703446/>
72. González Viejo, C. Ferrer Novella, V. Pueyo Royo. El algoritmo WINROP y otras novedades en el cribado de la retinopatía del prematuro. Arch Soc Esp Oftalm [internet]. 2013 [citado 10 de abril 2017]; 88(2):43-44. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-articulo-el-algoritmo-winrop-otras-novedades-S0365669113000695?redirectNew=true>

73. González Viejo I, Pueyo V, Ferrer C, García-Ormaechea I, Prieto E. Visual syndrome of prematurity. Arch Soc Esp Oftalm [internet]. 2014 [citado 20 de marzo 2017]; 89(11):429-430. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-496-articulo-visual-syndrome-prematurity-S2173579414002163?redirectNew=true#aff0005>
74. Bancalari MA, Schade YR, Pena ZR, Pavez PN. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. Arch Argent Pediatr [internet]. 2014 [citado 20 de marzo 2017]; 112:160-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584791>
75. Harder BC, Von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol [internet]. 2013 [citado 20 de marzo 2017]; 92(6):577-81. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12266/abstract>
76. Isaza G, Arora S. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. Can J Ophthalmol [internet]. 2012 [citado 12 de abril 2017]; 47:296-300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687311>
77. Hartnett ME. VEGF antagonist therapy for ROP. Clin Perinatol. 2014; 41(4): 925-43. doi:10.1016/j.clp.2014.08.011
78. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for Retinopathy of

Prematurity: A 5-Year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015; 122(5):1008-15. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.017

79. Autrata R, Krejčířová I, Senková K, Holouřová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* [internet]. 2012 [citado 10 de abril 2017]; 22: 687-694. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669848>
80. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res* [internet]. 2015 [citado 20 de marzo 2017]; 53:15-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25471087>
81. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas MI, Kon-Jara VA, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, Chan RV, et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina* [internet]. 2013 [citado 10 de abril 2017]; 33: 329-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099498>
82. Ferrer Novella C, González Viejo V, Pueyo Royo R, Martínez Fernández M, Galdós Iztueta J, Peralta Calvo J, et al. Revisión Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol* [internet]. 2013 [citado 20 de marzo 2017]; 88(6): 231-6. Disponible en: <http://www.researchgate.net/publication/237002527> A protocol for the treatment of retinopathy of prematurity in Spain

83. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, Kusaka S. Serum Concentrations of bevacizumab (Avastin) and Vascular Endothelial Growth Factor in infants with Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2012 [citado 27 de marzo 2017]; 153:32733. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939411005824>
84. Kim J, Kim SJ, Chang YS, Park WS. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina* [internet]. 2014 [citado 29 de marzo 2017]; 34(1):77-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23807184/>
85. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (Stop-ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes. *Pediatrics* [internet]. 2000 [citado 29 de marzo 2017]; 105(2):295-310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654946>
86. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, Mehler K, Oberthür A, Kirchhof B, Fauser S. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* [internet]. 2013 [citado 28 de enero 2017]; 91:74-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672259>
87. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal*

Neonatal [internet]. Ed 2013 [citado 20 de enero 2017]; 98:170-4.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209748>

88. Mintz-Hittner HA. Intravitreal pegaptanib as adjunctive treatment for stage 3+ ROP shown to be effective in a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial. Eur J Ophthalmol [internet]. 2012 [citado 19 de febrero 2017]; 22:685-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669847>
89. Tahija SG, Hersetyati R, GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol [internet]. 4 de enero de 2014 [citado 20 de enero 2017]; 98(4): 507-12. Disponible en: <https://bj.o.bmj.com/content/98/4/507>
90. Alba LE, Zaldua RA, Masini RA. Instituto Oftalmológico Argentino. Uso off-label de bevacizumab intravítreo en retinopatía del prematuro severa. Arch Soc Esp Oftalm [internet]. febrero de 2015 [citado 2 de abril 2017]; 90(2):81-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365669114003566>
91. García-Serrano JL, Uberos Fernández J, Anaya-Alaminos R, Jerez-Calero A, Padilla-Torres JF, Carmen Ramírez-García MC, et al. Oxygen with love and diode laser treatment decreases comorbidity and avoidable blindness due to retinopathy of prematurity: results achieved in the past 12 years.

- Pediatrics and Neonatology [internet]. 2013 [citado 2 de abril 2017]; 54(6):397-401. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957213001022>
92. Valdés Armenteros R, Reyes Izquierdo DM. Examen en la sala de partos. Sistema de puntuación Apgar. Examen clínico al recién nacido. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/56467572/Examen-Clinico-Al-Recién-Nacido>
93. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Administración temprana de surfactante con ventilación breve versus surfactante selectivo y ventilación mecánica continua para recién nacidos prematuros con o en riesgo de síndrome de dificultad respiratoria. La Biblioteca Cochrane Plus [internet]. Número 4 de 2008 [citado 25 de enero 2017]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD003063/administracion-temprana-de-surfactante-con-ventilacion-breve-versus-surfactante-selectivo-y>
94. Stenson BJ. Oxygen targets for preterm infants. Neonatology [internet]. 2013 [citado 20 de febrero 2017]; 103:341-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23736013>
95. Ynguil Muñoz AM. Factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en niños con muy bajo peso al nacer. [Tesis de Segunda Especialización en internet]. [Trujillo, Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2014 [citado 29 de marzo 2017]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/734>

96. García-Serrano JL, Ramírez García MC, Piñar Molina R. Enfermedad plus en la retinopatía del prematuro de gestación múltiple. Análisis de riesgo. Arch Soc Esp Oftalmol [internet]. 2009 [citado 29 de marzo 2017]; 84(4):191-8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000400005
97. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. Bull World Health Organ [internet]. 2001 [citado 30 de marzo 2017]; 79: 227-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11285667>
98. Diccionario de la Real Academia de la lengua española. 23a ed [internet]. [Madrid]: 2014 [citado 20 de enero 2017]. Disponible en: <https://www.rae.es/diccionario-de-la-lengua-espanola/la-23a-edicion-2014>
99. Enciclopedia de salud. Definición de protocolo. [internet]. Disponible en: <https://www.encyclopediasalud.com/definiciones/protocolo>
100. Román A. Guías clínicas, vías clínicas y protocolos de atención. Medwave [internet]. 2012 [citado 29 de marzo 2017]; 12(6). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/GES01/5436#>
101. OMS. Salud ocular universal: un plan de acción mundial para 2014-2019. Ginebra: 66ª Asamblea Mundial de la Salud. OMS. [internet]. 2013 [citado 12 de febrero de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_11-sp.pdf

102. Eguía F, Ríos M, Capote A. Retinopatía de la prematuridad. En: Manual De Diagnóstico Y Tratamiento En Oftalmología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. Tema 71: p456-p461.
103. Río Torres M. Logros del programa nacional cubano de Oftalmología: Panamá, 2015. Rev Cubana Oftalmol [internet]. 2016 [citado 29 de marzo 2017]; 29(1). Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762016000100018&script=sci_arttext&lng=pt
104. Roselló Leyva A, Baute Puerto B, Ríos García M, Rodríguez Masó S, Quintero Busutil M, Lázaro Izquierdo Y. Estimulación temprana en niños con baja visión. Rev haban cienc méd [internet]. 2013 [citado 20 de marzo 2017]; 12(4). Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000400018 (último acceso 20 de diciembre 2016)
105. Rodríguez Rodríguez M, Díaz Guzmán EC, Concepción Pacheco JA. Resultados de la estimulación precoz en niños con retinopatía de la prematuridad. 2007-2012. Rev Infociencia [internet]. 2014 [citado 20 de enero 2017]; 18(2). Disponible en: <https://citeweb.info/20142432348>
106. Navarro-Blanco C, Peralta-Calvo JN, Pastora-Salvador L, Álvarez-Rementería L, Chamorro E, Sánchez-Ramo E. Fiabilidad en el cribado de la retinopatía del prematuro mediante el análisis de retinografías. An Pediatr (Barc) [internet]. 2014 [citado 29 de marzo 2017]; 81(3): 149-54. Disponible en: www.analesdepediatria.org/es/pdf/S1695403313004657/S300/

107. Ossandón DM, Zanolli JP, López R, Stevenson R, Agurto R, Cartes C. Correlación en telemedicina de retinopatía del prematuro entre observadores expertos y no expertos. Arch Soc Esp Oftalm [internet]. 2015 [citado 29 de enero 2017]; 90(1):9-13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-articulo-correlacion-telemedicina-retinopatia-del-prematuro-S0365669114002512>
108. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. The optimum time to employ telephotoscreening to detect ROP. Trans Am Ophthalmol Soc [internet]. 2000 [citado 29 de enero 2017]; 98:145-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1298221/>
109. Daniel E, Quinn GE, Hildebrand PL, Ells A, Hubbard GB, Capone A, et al. Validated system for centralized grading of Retinopathy of Prematurity telemedicine approaches to evaluating acute-phase Retinopathy of prematurity (e-ROP) study, JAMA. Ophthalmology. 2015. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0460
110. Woo R, Chan RV, Vinekar A, Chiang MF. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a pilot study of quantitative analysis of vascular features. Graefes. Arch Clin Exp Ophthalmol [internet]. 2015 [citado 20 de febrero 2017]; 253(2):181-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/25413261/>

111. Kemper AR, Wade KC, Hornik CP, Ying GS, Baumritter A, Quinn GE. Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study Cooperative Group. Retinopathy of prematurity risk prediction for infants with birth weight less than 1251 grams. *J Pediatr*. 2015; 166(2):257-61. doi:10.1016/j.jpeds.2014.09.069
112. Quinn GE, Ying G-S, Daniel E, Hildebrand PL, Ells A, Baumritter A, et al. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* [internet]. 2014 [citado 10 de abril 2017]; 132(10):1178-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970095>
113. Kelly C, Maxwell Pistilli, Baumritter A, Karp K, Alice Gong A, Kemper AR, Ying G-S, Quinn G. Safety of ROP examination and imaging in premature infants. *J Pediatr* [internet]. 2015 [citado 12 de abril 2017]; 167(5):994-1000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299381>
114. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, Gupta MP, Jonas KE, Ostmo S, et al. Influence of fluorescein angiography on the diagnosis and management of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015; 122(8):1601-8. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.023
115. Chiang MF, Michele Melia, Buffenn AN, Lambert SR, Recchia FM, Simpson JL, et al. Detection of clinically significant Retinopathy of Prematurity using wide-angle digital retinal photography: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* [internet]. 2012 [citado 12 de abril

2017]; 119(6):1272-80. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637992/>

116. Conceptos epidemiológicos: incidencia y prevalencia [internet]. 17 de junio de 2015 [citado 22 de marzo 2017]. Recuperado de: <http://www.eupati.eu/es/farmacoepidemiologia-es/conceptos-epidemiologicos-incidencia-y-prevalencia/>
117. Genes Barrios VB. Factores de riesgo asociados al parto pretérmino. Rev Nac (Itauguá) [internet]. 2012 [citado 22 de marzo 2017]; 4(2):8-14. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v4n2/v4n2a02.pdf>
118. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III L, Wenstrom KD. Parto pretérmino. En: Obstetricia de Williams. 22° edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p.856-62.
119. Berlanga Silvente V, Rubio Hurtado MJ, Vilà Baños R. Cómo aplicar árboles de decisión en SPSS. REIRE. 2013; 6(1):65-79. doi:10.1344/reire2013.6.1615
120. Magidson J. The CHAID approach to segmentation modeling. En: Bagozzi, R.P. (ed). Advanced Methods in Marketing Research [internet]. Cambridge: Blackwell; 1994 [citado 22 de marzo 2017]. Disponible en: <http://www.yyy.files.wordpress.com/2013/02/multivariante-tema-8.pdf>
121. Silva Ayçaguer. Una Ceremonia Estadística para identificar Factores de Riesgo. Salud Colectiva, Buenos Aires [internet]. 2005 [Citado 20 de enero 2017]; 1(3):309-22. Disponible en:

https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652005000300004

122. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. Rev Med Chile [internet]. 2013 [citado 29 de marzo 2017]; 141:1329-35. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001000014
123. Herrero FJ. Estimar Odds Ratio y los factores de confusión a través del SPSS. [internet]. 28 de febrero de 2015 [citado 29 de marzo 2017]. Recuperado de: <http://gipuniovi.blogspot.com/2015/04/estimar-odds-ratio-y-los-factores-de.html>
124. Cantín M. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Revisando su última versión. Int J Med Surg Sci [internet]. 2014 [citado 29 de marzo 2017]; 1(4):339-46. Disponible en: https://www.ijmss.org/wp-content/uploads/2015/05/art_8_14.pdf
125. Andújar Coba P, Mier Armas M, Coba MJ, Pérez Torga JE. Factores predisponentes de la retinopatía de la prematuridad en el municipio Playa. Rev Cubana Oftalmol [internet]. 2009 [citado 29 de marzo 2017]; 2(2). Disponible en: http://sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762009000200012
126. Curbelo Quiñones L, Durán Menéndez R, Villegas Cruz DM, Dra. Aimeé Broche Hernández, Alfonso Dávila A. Retinopatía del prematuro. Rev

Cubana de Pediatr [internet]. 2015 [citado 29 de marzo 2017]; 87(1):69-81.

Disponible en:

https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000100009&lng=es

127. García Fernández Y. Incidencia de la Retinopatía de la prematuridad. Rev

Cubana Pediatr [internet]. 2007 [citado 29 de marzo 2017]; 79(2).

Disponible en:

https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000200001

128. Pallás CR, de la Cruz J, Medina MC. Protocolo de seguimiento para recién

nacido con peso menor de 1500gr. España: Asociación española de pediatría [internet]; 2012 [citado 22 de marzo 2017]. Disponible en:

https://hispasante.hispagenda.com/documentacion/guias/medicina/pediatria/neonatalogia/31-Recien_nacidos_peso_inferior_1500g.pdf

129. Taeusch-Vallart. Tratado de Neonatología de Avery. 7ma ed [internet].

España: Harcourt-Saunders; 2009 [citado 29 de marzo 2017]. Disponible

en: <http://www.freelibros.org/pediatria/tratado-de-neonatalogia-de-avery-7ma-edicion.html>

130. Camba DB, Petuaud GD, Repiso GS. Retinopatía del prematuro. Incidencia y

factores de riesgo en la ciudad de Corrientes. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá [internet]. 2004 [citado 22 de marzo 2017]; 23(1):23-8. Disponible

en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91223106>

131. Qiuping L, Zonghua W, Ruijuan W, Hongyi T, Haihua Ch, Zhichun F. A prospective study of the incidence of Retinopathy of Prematurity in China: Evaluation of Different Screening Criteria. *Journal of Ophthalmology* [internet]. 2016 [citado 22 de marzo 2017]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1155/2016/5918736>
132. Liu Q, Zheng-Qin Y, Ning K, Xin-Ke Ch, Lin Ch, Jing F, et al. Incidence of Retinopathy of Prematurity in Southwestern China and Analysis of Risk Factors. *Med Sci Monit*, 2014; 20:1442-51. doi:10.12659/MSM.890688
133. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors for severe ROP in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1647-53. doi:10.12659/MSM.892262
134. Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, De Ponti E, Bozzetti V, Console V, et al. Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* [internet]. 2013 [citado 22 de marzo 2017]; 39(43):2-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716628/>
135. Soto Fors M, Mier Armas M, Rúa Martínez R, López Hernández M, Toledo González Y. Características clínicas epidemiológicas de la retinopatía de la prematuridad en recién nacidos de embarazos múltiples. *Rev Cubana de Oftalmol* [internet]. 2013 [citado 22 de marzo 2017]; 26(1). Disponible en: <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/rt/printerFriendly/174/html>

136. Legrá Nápoles S, Ríos Araújo B, Dueñas Romeo B, López Fernández R, Gutiérrez Escobar M, Lugones Sánchez J. Caracterización de la retinopatía de la prematuridad en neonatos con factores de riesgo. Medisur [internet]. 2011 [citado 29 de marzo 2017]; 9(6). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/enfermeria/resource/es/cum-48979>
137. Beauge B, Imbert Puente E, Segura Prevot R, Díaz Matos M, Fuentes Fernández Y, Pérez Beauge B. Retinopatía de la prematuridad. Prevalencia y condiciones relacionadas. Revista médica electrónica PortalesMédicos. Com [internet]. 2016 [citado 22 de marzo 2017]; 1. Disponible en: <http://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/retinopatia-del-prematuro/>
138. Salas R, Sanhueza L, Maggi L. Factores de riesgo y seguimiento clínico en prematuros menores de 1 000 gramos. Rev Chil Pediatr [internet]. 2006 [citado 22 de marzo 2017]; 77(6):577-88. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000600004
139. Holmstrom G, Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to Retinopathy of Prematurity: The evidence from clinical and experimental animal studies. Br J Ophthalmol [internet]. 2007 [citado 22 de marzo 2017]; 91:1704-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095497/>

140. Ju RH, Zhang JQ, Ke XY, Lu XH, Li-Fang Liang, Wu-Jun Wang. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. *Int J Ophthalmol* [internet]. 2013 [citado 22 de marzo 2017]; 6(4):475-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755307/>
141. Fierson WM, Capone A Jr; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* [internet]. 2015 [citado 29 de marzo 2017]; 135(1). Disponible en: <https://www.pediatrics.org/cgi/content/full/135/1/e238>
142. Ying G-S, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E, et al. Predictors for the development of referral warranted Retinopathy of Prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase Retinopathy of Prematurity (e-ROP) Study, *JAMA Ophthalmology*. 2015; 133(3):304-11. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5185
143. Hartnett ME, Morrison MA, Smith S, Yanovitch TL, Young TL, Colaizy T, et al. Genetic variants associated with severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:6194-203. doi:10.1167/iovs.14-14841
144. Fijalkowski N, Zheng LL, Henderson MT, Wang SK, Wallenstein MB, Leng T, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): five years of screening with telemedicine.

- Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina [internet]. 2014 [citado 29 de marzo 2017]; 45(2):106-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444469>
145. Portes AL, Barauna H, Jevaux G, Monteiro ML. Clinic and epidemiologic profile of preterm infants with very low birth weight in Rio de Janeiro: 152 patients study. Rev bras oftalmol [internet]. 2010 [citado 20 de enero 2017]; 69(6):389-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802010000600008>.
146. Fernández Ragi RM, Toledo González Y, García Fernández Y, Rodríguez Rivero M, García Díaz O. Incidencia de la retinopatía de la prematuridad en el bajo peso. Rev Cubana de Oftalmol [internet]. 2010 [citado 22 de marzo 2017]; 23(1):580-9. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762010000300013
147. Janigian RH. Tratamiento de la retinopatía de la prematuridad. AAO [internet]. 2016 [citado 29 de marzo 2017]. Disponible en: <http://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/retinopatia-prematuridad-tratamiento>
148. Gravowska A. La fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro. Resultados funcionales y estructurales a largo plazo. [Tesis doctoral en internet]. [Madrid]: Universidad autónoma de Madrid; 2012 [citado 22 de marzo 2017]. Disponible en: <https://oftalmoseoformacion.com/wp->

oftalmoseo/documentacion/cap_16_fotocoagulacion_con_laser_de_diodo_para_la_retinopatia_del_prematuro_pre-umbral_en_zona_i.pdf (último acceso 14 de octubre 2015)

149. Bradley MH, Motley WW 3rd. Pediatric ophthalmology fellowship training in laser ablation for retinopathy of prematurity. J AAPOS [internet]. 2012 [citado 22 de marzo 2017]; 16:539-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23237750/>
150. Gu MH, Jin J, Yuan TM, Yu HM. Risk factors and outcomes for retinopathy of prematurity in neonatal infants with a birth weight of 1 501-2 000g in a Chinese Neonatal Unit. Med Princ Pract [internet]. 2011 [citado 29 de marzo 2017]; 20(3):244-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454994>
151. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Wong IY. Risk factors for retinopathy of prematurity in extremely preterm Chinese infants. Medicine (Baltimore) [internet]. 2014 Dec [citado 29 de marzo 2017]; 93(28):314. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25526484>
152. Tomé VA, Vieira JF, Oliveira LB, Pinto Rde M, Abdallah VO. Study of Retinopathy of prematurity in a university hospital. Arq Bras Oftalmol [internet]. 2011 [citado 19 de febrero 2017]; 74(4):279-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22068856>

153. Doyle KJ, Bradshaw WT. Sixty golden minutes. Neonatal Netw [internet]. 2012 [citado 22 de marzo 2017]; 31:289-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908049>
154. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Base de datos del Programa Nacional de pesquiasaje de retinopatía de la prematuridad. La Habana: MINSAP. 2016.
155. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2012; 10(1). doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2
156. Visser L. Guideline for the prevention, screening and treatment of retinopathy of prematurity. S Afr Med J [internet]. 2013 [citado 29 de marzo 2017]. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/235394587_Guideline_for_the_Screening_and_Treatment_of_Retinopathy_of_Prematurity
157. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics [internet]. 2013 [citado 29 de marzo 2017]; 131(1):189-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23277315>
158. Jacob MK, Sawardekar KP, Ayoub HG, Busaidi I. Validation of the existing modified screening criteria for detection of all cases of Retinopathy of

Prematurity in preterm babies-11 year study from a governorate referral hospital in Oman. Saudi Journal of Ophthalmology [internet]. 2016 [citado 27 de febrero 2017]; 30(1):3-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26949350/>

159. Kennedy KA, Wrage LA, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Evaluating Retinopathy of Prematurity screening guidelines for 24-27 week gestational age infants. J Perinatol. 2014; 34(4):311-8. doi:10.1038/jp.2014.12
160. Zepeda-Romero C, Gilbert C. Limitations in ROP programs in 32 Neonatal Intensive Care Units in five states in Mexico. BioMed Research International [internet]. 2015 [citado 28 de marzo 2017]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/712624>
161. Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Sekeroglu HT, Arslan U. Alternative methods for the screening of Retinopathy of Prematurity: binocular indirect ophthalmoscopy vs wide-field digital retinal imaging. Eye [internet]. 2013 [citado 22 de marzo 2017]; 27:1053-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764991>
162. Vinekar A, Gilbert C, Dogra M, Kurian M, Shainesh G, Shetty B. The KIDROP model of combining strategies for providing retinopathy of prematurity screening in underserved areas in India using wide-field imaging, tele-medicine, nonphysician graders and smart phone reporting. Indian J

- Ophthalmol [internet]. 2014 [citado 12 de abril 2017]; 62:41-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24492500>
163. Wilson CM, Ells AL, Fielder AR. The challenge of screening for retinopathy of prematurity. Clin Perinatol [internet]. 2013 [citado 12 de abril 2017]; 40:241-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719308>
164. Gordillo L, Villanueva AM, Quinn GE. A practical method for reducing blindness due to retinopathy of prematurity in a developing country. J Perinat Med [internet]. 2012 [citado 22 de marzo 2017]; 40:577-82. Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/jpme.2012.40.issue-5/jpm-2011-0225/jpm-2011-0225.xml>
165. Gilbert C, Wormald R, Fielder A, Ashok Deorari, Luz Consuelo Zepeda-Romero, Quinn G, et al. Potential for a paradigm change in the detection of retinopathy of prematurity requiring treatment. Arch Dis Child Fetal Neonatal [internet]. 2016 [citado 12 de abril 2017]; 101(1):6-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717385/>
166. Aikawa H, Noro M. Low incidence of sight-threatening retinopathy of prematurity in infants born before 28 weeks gestation at a neonatal intensive care unit in Japan. Tohoku Journal of Experimental Medicine [internet]. 2013 [citado 12 de abril 2017]; 230(3):185-90. Disponible en: https://www.journal.med.tohoku.ac.jp/2303/230_185.pdf
167. Muether PS, Kribs A, Hahn M, Schumacher J, Eifinger F, Kirchhof B, et al. No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk

- German cohort. Br J Ophthalmol [internet]. 2012 [citado 29 de marzo 2017]; 96:400-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719567>
168. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, et al. Approach to Infants Born at 22 to 24 Weeks' Gestation: Relationship to Outcomes of More-Mature Infants. Pediatrics [internet]. 2012 [citado 22 de marzo 2017]; 129:1508-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641761>
169. Sánchez-Waisen F. El límite de edad para la retinopatía del prematuro podría ser reducido. Archiv Ophthalmol [internet]. 2013 [citado 22 de marzo 2017]; 1. Disponible en: <https://www.qvision.es/blogs/francisco-sanchez-waisen/2013/01/21/el-limite-de-edad-para-la-retinopatia-del-prematuro-podria-ser-reducido/>
170. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA, Cerda A, Sillau S, Palestine A, et al. The Colorado Retinopathy of Prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. J AAPOS. 2016; 20(1):19-24. doi:10.1016/j.jaapos.2015.10.017
171. García Zambrano CJ. Factores clínicos-epidemiológicos en la retinopatía del prematuro en neonatos atendidos en el subproceso de oftalmología del hospital Dr Verdi Cevallos Balda de Portoviejo julio-diciembre 2015. [Tesis de grado en internet]. [Portoviejo, Ecuador]: Universidad Técnica de

Manabí; 2015 [citado 2 de marzo 2017]. Disponible en:

<http://repositorio.utm.edu.ec/handle/123456789/545>

172. Ruiz Cano R. Retinopatía del prematuro. Factores epidemiológicos y pronósticos. [Tesis doctoral en internet]. [Madrid]: Universidad Complutense Madrid; 1991 [citado 22 de marzo 2017]. Disponible en: <https://biblioteca.ucm.es/tesis/19972000/D/0/D0126001.pdf>
173. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. Eye [internet]. 2012 [citado 12 de abril 2017]; 26:400-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22193874>
174. Silva Ayçaguer. Causalidad y predicción: diferencias y puntos de contacto. Temas y controversias en bioestadística. Medwave [internet]. 2014 [citado 12 de abril 2017]; 14(8):6016. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/TyC-Estadistica/6016>

ANEXOS

ANEXO 1

Clasificación Internacional de ROP. (ETROP Study)

Esta clasificación sirve para estandarizar los hallazgos clínicos y facilitar su estudio.

Se basa en la localización y extensión de las lesiones.

A. LOCALIZACION:

Atendiendo a: Zona de retina comprometida: Todas las zonas de la retina se definen concéntricamente a la papila pues desde allí nace o se origina la vascularización retinal y se extiende luego hasta la periferia para alcanzar primero la ora serrata nasal y luego la temporal.

1. Zona I: se extiende a 30 grados en todas las direcciones a partir del nervio óptico. Corresponde al círculo de retina más posterior cuyo centro es la papila y su radio el doble de la distancia del centro de esta al centro de la mácula.
2. Zona II: se extiende desde la periferia de la zona I a un punto tangencial de la ora serrata nasal. Corresponde al anillo concéntrico externo al exterior que se extiende desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal.
3. Zona III: se extiende del borde periférico de la zona II hasta la ora serrata en cuadrantes temporales. Corresponde a la creciente de retina temporal anterior a la Zona II.

B. EXTENSION.

Se mide en horas equivalentes a 30 grados de circunferencia cada una.

Siguen el patrón horario, desde la hora 1 hasta la hora 12 del reloj.

C. ESTADIOS O ETAPAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD.

1. Línea de demarcación.
2. Línea de elevación. Zona avascular.
3. Línea de demarcación con proliferación extra-retinal

4. Desprendimiento de retina (DR) subtotal:

4 a. DR extrafoveal.

4 b. DR incluyendo la fovea.

5. Desprendimiento de retina total:

Embudo:	Anterior	Posterior
	Abierto	Abierto
	Cerrado	Cerrado

Etapa 1: Existe una línea de demarcación entre la retina vascular y avascular, en esta etapa el crecimiento de los vasos retinales se ha detenido, existiendo bifurcaciones anormales de los vasos retinales terminales.

Etapa 2: La línea demarcatoria entre la zona vascular y avascular de la retina adquiere volumen. Se presenta clínicamente como un rodete blanquecino al que se le da el nombre de "ridge". Los vasos retinales que parecen dilatarse y bifurcarse antes de llegar al ridge, son los llamados "vasos en cepillo".

Etapa 3: Se caracteriza por la presencia de tejido proliferativo fibrovascular extra-retinal, que se proyecta desde el borde posterior del ridge hacia el vítreo. Inicialmente se observan pequeñas yemas neovasculares que originan vasos sanguíneos. Esta etapa se clasifica en leve, moderada y severa, dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extra-retinal que infiltra el vítreo.

Etapa 4: Corresponde al desprendimiento parcial de la retina. Si existe compromiso o no de la mácula, se subdivide en etapa 4A y 4B.

Etapa 5: Corresponde a un desprendimiento retinal total.

D. La forma "**Plus**" de la enfermedad es indicador de actividad. En el fondo de ojo de un prematuro los vasos retinales suelen ser delgados y lineales en su camino hacia la periferia. Cuando existe dilatación venosa y tortuosidad arteriolar en los vasos del polo posterior en al menos dos cuadrantes retinales, se conoce como Enfermedad Plus. entre los signos se incluyen:

- Engrosamiento y tortuosidad de los vasos del polo posterior (Zona I).
- Engrosamiento de los vasos del iris.
- Rigidez pupilar.
- Turbidez vítrea.

E. La forma "**Umbral**" se define como:

Estadio 3 de la enfermedad:

a) Abarcando cinco o más horas de reloj continuas o más de 8 horas discontinuas (considerar juicio clínico del caso, muy individual)

b) En presencia de congestión de los vasos del polo posterior (forma Plus de la enfermedad).

ANEXO 2

Protocolo Nacional de Pesquisa de retinopatía de la prematuridad en Cuba

Se examinan, mediante oftalmoscopia binocular indirecta (OBI), todos los prematuros que nacen con 35 semanas o menos, por debajo de 1 700 gramos y/o prematuros con algún factor de riesgo para desarrollar ROP.

Este protocolo siempre considera las sugerencias por parte de los neonatólogos.

○ **Protocolo de ROP atendiendo a la población a estudiar:**

- Todos los neonatos menores de 1 700 gramos y con edad gestacional al nacimiento menor o igual a 35 semanas.
- Se incluye en esta pesquisa a todo neonato que tenga factores de riesgo para desarrollar la retinopatía de la prematuridad

Los factores de riesgo a considerar son: apgar bajo al nacimiento, embarazo múltiple, oxigenoterapia, ventilación mecánica, transfusiones sanguíneas, uso de surfactantes, sepsis perinatal, distress respiratorio, hemorragia cerebral, uso de esteroides, bajo peso extremo y edad gestacional al nacimiento baja.

○ **Protocolo de seguimiento del niño pretérmino con factores de riesgo:**

- Ver al menor de 30 semanas a la semana 31 de edad gestacional corregida
- Al mayor de 30 semanas a la semana 35 de edad gestacional corregida

○ **Protocolo de manejo atendiendo al grado de ROP que desarrollen los niños pretérminos examinados:**

- En grado 0 a I: cada dos semanas
- En grado II: cada una semana

- En grado III: cada 72 horas

Para el manejo de la entidad patológica deben ser considerados las etapas preumbral y umbral de la enfermedad, definidas del siguiente modo:

- En la ROP Preumbral:
 - En Zona I: Cualquier estadio de la ROP.
 - En Zona II: Estadio 2+, 3 ó 3+.
- En la ROP Umbral:
 - En la Zona I ó II: Estadio 3+

Para determinar el **fin del seguimiento** se precisa valorar determinados aspectos, siendo los fundamentales:

- Vasos retinales que lleguen a la periferia
- 45 semanas de EGC sin enfermedad umbral
- Progresión de los vasos a la zona 3 sin enfermedad en zona 2

○ **Protocolo de tratamiento de la ROP:**

Una vez diagnosticada la ROP su tratamiento depende del nivel y la condición de los estadios y zonas afectadas. Los estadios I y II, no requieren normalmente más que observación.

En los demás estadios hay variabilidad de tratamiento, considerando los **signos de peligro** que puedan tener los niños que se pesquisan:

- Peso al nacer de <1000 gramos
- Enfermedad posterior (en zona 1)
- Velocidad rápida de la enfermedad

- Actividad vascular marcada
- Túnica vasculosa lentis significativa (neovascularización en el cristalino)
- **Indicaciones de tratamiento con láser de la ROP aguda:**
 - ROP en zona 1 cualquier etapa + enfermedad plus
 - ROP etapa 1 en zona 1 + plus
 - ROP etapa 2 en zona 1+ plus
 - ROP etapa 3 en zona 1 + plus
 - ROP etapa 3 en zona 1 con o sin plus
 - ROP etapa 2 ó 3 zona 1+plus

De lo contrario se definirá **Retratamiento** del caso cuando: existan signos “plus” que no regresan o áreas sin tratamiento adecuado (sin pigmentación tras el láser aplicado) a los 5-7 días.

Después de egresar el paciente del Servicio de Neonatología, los controles continúan, pero en consulta externa, para vigilar la aparición de posibles complicaciones.

ANEXO 3

Encuesta. Planilla ROP. Grupo no ROP. Cuba

A) INFORMACION DE LA UNIDAD NEONATAL.

- Provincia_____
- Municipio_____
- Hospital_____
- Nivel de Cuidado: UCI-1__ (1) UCI-2__ (2) Especial____ (3) C. Normal____ (4)

B) DETALLES DEL RN.

- No. de Estudio_____ 6 HC_____ Sexo: M__ (1) F__(2)
- Nombre del RN_____
- F. Nac. _____ - Peso al nacer_____g
- EG al nacer____ Sem.
- Método de determinación de EG_____
- Color de la piel: Blanco__ (1) Negro__ (2)
- Tipo de Nac.: Único__ (1) Gemelar__ (2) Trillizos__ (3)

Dirección:_____

Municipio:_____

Prov._____

Telefono:_____

Neonatólogo_____

C) FACTORES COADYUVANTES (PRIMERAS 6 SEM. DE VIDA)

- Apgar 1 min. ____
- Apgar 5 min. ____
- Esteroides Sist.: NO__ (1) Prenatal__ (2) Postnatal__ (3)
- Surfactante: Sí__ (1) NO__ (2)
- SDR: SI__ (1) NO__ (2)
- Ataques de apnea: >20 seg Sí__ (1) NO__ (2)
- Transfusiones de sangre: Sí__ (1) NO__ (2) - Si Sí Cuántas? ____
- Sepsis Sí__ (1) NO__ (2)
- Hemorragia I/V: Sí__ (1) NO__ (2)
- Admón. De O₂: Sí__ (1) NO__ (2)
- Sí: # de días con O₂ _____
- Admón. De O₂: Ventilador__ (1) CPAP__ (2) Catéter nasal__ (3) Hood__ (4)
- # de días en ventilador ____ - # de días en CPAP ____
- # de días catéter nasal ____ - # de días en Hood ____
- PO₂ más alta (mmHg) _____ - PO₂ más baja _____
- SO₂ más alta (%) _____ - SO₂ más baja _____

RESUMEN: Screening <1700gms ____ < 35 sem ____ otros ____

Comentarios del neonatólogo:

D) PRIMER EXAMEN OFTALMOLOGICO: No de estudio: _____

- Edad al examen _____ sem. Fecha del ex. ___/___/___(d/m/a)

- Remitido de otras unidades: Sí__ (1) NO__ (2)

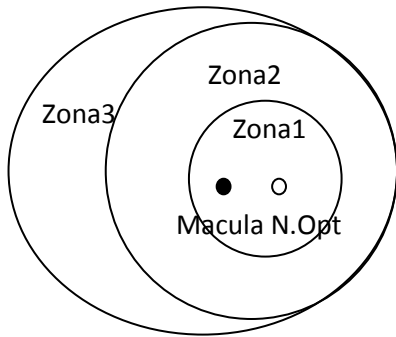
OD

- Vasodilat. Iris Sí__ (1) NO__ (2)

- Mala dilatación Sí__ (1) NO__ (2)

- Rigidez pupilar Sí__ (1) NO__ (2)

- Opac.vítrea Sí__ (1) NO__ (2)



Estadio: Ninguno__(1) estadio1__(2) estadio2__(3)
estadio3__(4) estadio3+__(5)

estadio4__(6) estadio5__(7)

- Zona: ninguno__(1) zona 1__(2) zona2__(3)

Zona 3__(4)

- Horas:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

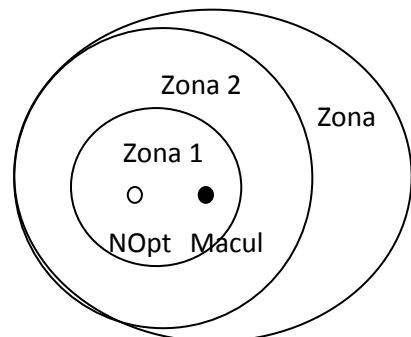
OI

- Vasodilat. Iris Sí__ (1) NO__ (2)

- Mala dilatación Sí__ (1) NO__ (2)

- Rigidez pupilar Sí__ (1) NO__ (2)

- Opac.vítrea Sí__ (1) NO__ (2)



Estadio: Ninguno__(1) estadio1__(2)
estadio2__(3) estadio3__(4) estadio3+__(5)

estadio4__(6) estadio5__(7)

- Zona: ninguno__(1) zona 1__(2)
zona2__(3)

Zona 3__(4)

- Horas:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
12

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Examinador: _____

E) TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PRIMER EXAMEN:

- **Ojo tratado:** derecho__ (1) izquierdo__ (2) ambos__ (3)

EXAMEN SUBSECUENTE:

No de estudio: _____ Edad al examen _____ sem. Fecha del ex. __/__/__(d/m/a)

- Remitido de otras unidades: Sí__ (1) NO__(2)

OD

-Vasodilat. Sí_ (1) No_ (2)

-Mala Dilatación. Sí_ (1) No_ (2)

-Rigidez Pupilar. Sí_ (1) No_ (2)

-Opac Vitrea. Sí_ (1) No_ (2)

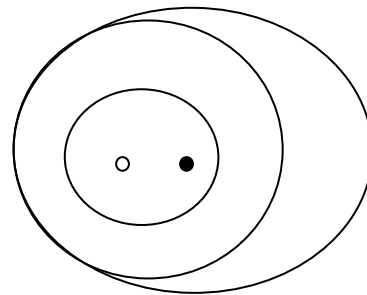
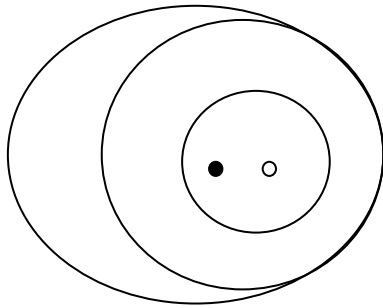
OI

-Vasodilat. Sí_ (1) No_ (2)

-Mala Dilatación. Sí_ (1) No_ (2)

-Rigidez Pupilar. Sí_ (1) No_ (2)

-Opac Vitrea. Sí_ (1) No_ (2)



Estadio: Ninguno__ (1) estadio1__(2)

estadio2__(3) estadio3__(4) estadio3+__(5)

estadio4__(6) estadio5__(7)

-Zona: ninguno__(1) zona 1__(2) zona2__(3)

Zona 3__(4)

Horas:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Enfermedad umbral: Sí__(1) NO__(2)

Necesidad de Tto: Sí__ (1) NO__ (2)

Estadio: Ninguno__ (1) estadio1__(2)

estadio2__(3) estadio3__(4) estadio3+__(5)

estadio4__(6) estadio5__(7)

-Zona: ninguno__(1) zona 1__(2) zona2__(3)

Zona 3__(4)

Horas:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Enfermedad umbral: Sí__(1) NO__(2)

Necesidad de Tto: Sí__(1) NO__(2)

ANEXO 4

Consentimiento de participación en el estudio

Por este medio hago constar que:

Se ha solicitado mi consentimiento para realizar el examen oftalmológico a mi hijo/a por el riesgo de padecer **Retinopatía de la Prematuridad**, asimismo para realizarle tratamiento en el caso de padecerla.

He recibido toda la información por parte del personal médico sobre las características de la enfermedad y la posibilidad de llevar a la ceguera, también de los riesgos que el examen oftalmológico puede producir en mi hijo (conjuntivitis, enrojecimiento ocular, inflamación del párpado, etc.). Estoy informado sobre la necesidad del tratamiento bajo anestesia general y de los riesgos de este tratamiento y de la anestesia.

Con toda esta información, acepto que se realice examen oftalmológico a mi hijo/a, y de ser necesaria, la realización del tratamiento.

Nombre y Firma del padre o madre del paciente

Nombre del paciente _____

Nombre del médico: _____

A los ____ días del mes de _____ de 20__

SIGLAS EMPLEADAS

SIGLAS EMPLEADAS

PAMI: Programa de Atención Materno Infantil.

ROP: Retinopathy of Prematurity.

ETROP: Early Treatment ROP Study.

CRYO-ROP: Cryotherapy for retinopathy of Prematurity.

ICROP: International clasification for Retinopathy of Prematurity.

FR: Factor de riesgo.

HI: Hemorragia intraventricular.

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria.

PN: Peso al nacer.

EGN: Edad gestacional al nacimiento.

RN: Recién nacido.

VM: Ventilación mecánica.

BP: Bajo peso.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

RLF: Retrolental fibroplasy.

OBI: Oftalmoscopia binocular indirecta.

MINSAP: Ministerio de Salud Pública.

CBM: Christian Blind Mission

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

IGF: Insulin-like Growth Factor.

DRAE: Diccionario de la Real Academia Española.

ICO: Instituto Cubano de Oftalmología.

EGC: Edad gestacional corregida

EGCD: Edad gestacional corregida al diagnóstico de la ROP.

EGCT: Edad gestacional corregida al tratamiento de la ROP.

Tp: Tasa de prevalencia.

Ti: Tasa de incidencia.

NV: Nacidos vivos.

CPAP: Continuous positive airway pressure.

SPSS: Statistical Package for Social Sciences.

IC: Intervalo de confianza.

RR: Riesgo relativo.

CHAID: Chi-Squared Automatic Interaction Detector.

OR: Odds ratio o razón de ventajas.