

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad Calixto García

**Retinopatía de la Prematuridad en Ciudad de la Habana: factores que
influyen en su desarrollo.**

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

Autora: Dra. Midiala Torres Leyva

Tutor: DrCs. Rolando López Cardet

La Habana 2009

A Ricardo Fabio

Agradecimientos

Al DrCs. Rolando López Cardet y a la Dra. Mayra Mier Armas por el asesoramiento científico en la realización de esta investigación.

A la Dra. Mariela Contreras Cárdenas por su ayuda en la recolección de los datos.

Al Dr. Emilio Morales Jiménez por su colaboración en el procesamiento estadístico y orientaciones en el análisis de los datos.

A la Dra. Yadira Expósito Fernández por su ayuda en la redacción de este trabajo.

A todos mis amigos por estar siempre que los necesité.

Muy especialmente, a mi familia.

SÍNTESIS

Se realizó estudio analítico transversal desde Enero de 2002 a Enero de 2004 con el objetivo de identificar los factores que influyen en el desarrollo de la Retinopatía de la Prematuridad. Para esto se estudiaron recién nacidos prematuros en tres hospitales de Ciudad de la Habana con peso al nacer menor o igual a 1700 gramos, edad gestacional al nacer menor o igual a 32 semanas y peso al nacer y edad gestacional al nacer superior pero expuesto, al menos, a un evento neonatal. Fueron identificados como factores que influyen en el desarrollo de esta enfermedad los siguientes: hemorragia intraventricular, edad gestacional al nacer menor o igual a 32 semanas, apnea severa, peso al nacer menor o igual a 1700 gramos, administración de surfactante, transfusiones sanguíneas y ventilación mecánica. Además se encontró que la combinación de factores aumenta considerablemente el riesgo de presentar la enfermedad, no se estableció asociación entre los factores estudiados y la severidad de las lesiones retinianas. La presencia de peso al nacer menor o igual a 1700 gramos, edad gestacional al nacer menor o igual a 32 semanas, apnea severa y hemorragia intraventricular pueden predecir la presencia de Retinopatía de la Prematuridad.

ÍNDICE

Contenido	Páginas
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO CONTEXTUAL.....	11
1.1 Reseña histórica.....	13
1.2 Retinopatía de la Prematuridad. Definición.....	18
1.3 Formación de los vasos sanguíneos de la retina.....	18
1.4 Fisiopatología de la Retinopatía de la Prematuridad.....	20
1.5 Factores relacionados con el desarrollo y severidad de la Retinopatía de la Prematuridad.....	27
1.6 Factores genéticos.....	33
1.7 Contexto del estudio.....	35
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO.....	37
2.1 Métodos.....	40
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
3.1 Resultados.....	49
3.2 Discusión.....	77
CONCLUSIONES.....	91
RECOMENDACIONES.....	92
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
ANEXOS.....	109

INTRODUCCIÓN

La ceguera infantil constituye un grave problema de salud con serias consecuencias psico-sociales para el niño y su familia, además de la repercusión social que implica. El desarrollo de esta discapacidad desde etapas muy tempranas de la vida representa un gran número de años ceguera por lo que su prevención es una tarea de altísima prioridad.

En 1999 la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Internacional para la Prevención de Ceguera y varias organizaciones no gubernamentales comenzaron a desarrollar en conjunto el programa “Visión 2020, el derecho a ver” para la eliminación de la ceguera prevenible. La lucha contra la ceguera infantil es una prioridad dentro de este programa que ha trazado estrategias específicas para cada región del planeta pues las causas de ceguera varían de una región a otra y están determinadas en gran parte por el desarrollo socioeconómico y la disponibilidad de los servicios médicos¹.

La primera causa de ceguera infantil prevenible en muchos países del mundo es la Retinopatía de la Prematuridad (ROP)¹⁻⁵, alteración de la vascularización de la retina en desarrollo⁶ o de los vasos sanguíneos de la retina inmadura⁷. Aparece en niños prematuros^{6, 8,9} durante las primeras semanas de vida, provocando alteraciones oculares que impiden parcial o totalmente su desarrollo visual. Como consecuencia, la ceguera irreversible o algún grado de discapacidad visual pueden aparecer a muy temprana edad.

En las últimas décadas se han logrado avances significativos en el conocimiento de la fisiología y patología del recién nacido (RN), particularmente del prematuro; el gran desarrollo tecnológico y de la biotecnología aplicada a esta edad de la vida permiten el diagnóstico precoz de enfermedades tratables y medidas terapéuticas verdaderamente útiles para corregirlas¹⁰ como el uso del surfactante y los esteroides prenatales⁷. Como resultado se incrementa notablemente la supervivencia de los niños prematuros y por tanto la frecuencia de los casos de ROP^{7, 11-14}.

El 70% de los niños que nacen con peso menor de 1500 gramos y el 90% de los que pesan al nacer menos de 1000 gramos desarrollan ROP². Cerca del 4-5% de los niños que sobreviven con peso menor a 1000 gramos son legalmente ciegos, un porcentaje más elevado sufren alteraciones visuales significativas y en ambos casos se pueden asociar graves trastornos del neurodesarrollo⁸.

La proporción de ciegos por ROP depende del nivel de desarrollo de los diferentes países, de la existencia de unidades de cuidados intensivos neonatales y su acceso, de la calidad de los servicios, los resultados de trabajo en las diferentes unidades de cuidados y de la disponibilidad de programas de pesquisa y tratamiento efectivos⁸.

En los países altamente desarrollados como Estados Unidos, Reino Unido y Canadá los niños prematuros que desarrollan ROP y requieren tratamiento, son

los extremadamente prematuros con muy bajo peso al nacer (menos de 1000gramos) Los menos inmaduros tienen menor riesgo, posiblemente por la calidad de los cuidados intensivos neonatales y el mayor conocimiento de la fisiopatología y los factores relacionados con la ROP que permiten una práctica más rigurosa³. Cada año sobreviven en Estados Unidos 2000 niños de muy bajo peso al nacer que quedan con ceguera o alteraciones graves de la visión. Si la esperanza de vida de estos niños es de 70 años, puede calcularse que cada año se agregan 140 000 nuevos años de vida con ceguera⁸.

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 ROP y las dos terceras partes de ellos, viven en América Latina. Esta alarmante situación, considerada como la tercera epidemia de ROP (Ver primera y segunda epidemias en Capítulo I) se debe fundamentalmente a la falta de recursos, a las elevadas tasas de nacimientos prematuros, al aumento de la tasa de ROP severa en niños con extrema prematuridad y también en los menos inmaduros como ocurrió en los países desarrollados durante las dos primeras epidemias. También se debe a la falta de conciencia ante el problema, la falta de profesionales adiestrados en el diagnóstico y tratamiento de la ROP y a la limitación de los programas de pesquisa y tratamiento a determinadas unidades de cuidado intensivo neonatal^{3, 15,16}.

En la mayoría de los países de África Sub-sahariana y muchos de Asia, con muy pobre desarrollo, prácticamente no existe ceguera por ROP. En estos países, el

escaso desarrollo de los servicios neonatales no permite que los niños prematuros vivan el tiempo suficiente para desarrollar ROP severa^{3,17}.

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 unidades de cuidados intensivos neonatales en todo el país hacen posible la supervivencia de niños muy inmaduros lo que puede favorecer la presencia de ROP.

Al igual que en otros países, la ROP es la primera causa de ceguera infantil en Cuba. Aunque las cifras de mortalidad infantil y los índices de prematuridad y bajo peso son alentadoras comparadas con las de otros países de América Latina, la tasa de supervivencia es del 91% y cada año 16 de cada 100 niños pesquisados desarrollan la enfermedad, la prevalencia es de 0.3 por 10 000 niños.

Estudios realizados en las escuelas de ciegos del país revelan que el 53.5% de los niños que asisten a estas escuelas son ciegos por ROP lo que representa un gran número de años ceguera, siendo Cuba el segundo país de América Latina con más ciegos por esta causa.

Hasta hoy se pueden prevenir los nacimientos prematuros pero no existe un método terapéutico que permita prevenir la ROP en un niño nacido prematuramente, ni un tratamiento que evite la evolución de la enfermedad a la gravedad o que la cure eficazmente. No obstante, resulta útil el conocimiento de diferentes factores considerados de riesgo para el desarrollo de la ROP y la posible asociación de estos a su severidad, logrando así un mejor manejo de los niños prematuros.

Son muchos los factores que se han considerado de riesgo, entre ellos el peso al nacer (PN) muy bajo y la edad gestacional al nacer (EGN) muy corta son los más relevantes^{19, 20}. La administración de oxígeno sobre todo mediante ventilación mecánica es otro factor al que se le ha conferido mucha importancia pero la ROP puede aparecer aún en su ausencia²¹ o en casos en que se administra con un cuidadoso control²².

Otros factores descritos son las transfusiones sanguíneas, la apnea severa, la hemorragia intraventricular (HI), el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), el uso de surfactante, el uso de esteroides, las infecciones,^{19,22-24} la administración de eritropoyetina recombinante humana⁵, la hiperglicemia²⁵ y el nacimiento por parto²⁶. También se han considerado de riesgo el sexo masculino y la raza blanca^{8, 27}.

Aunque internacionalmente se han publicado numerosas investigaciones, no se encontraron estudios publicados (al menos en revistas de alto impacto) que analicen los factores que influyen en la aparición de la ROP en Cuba.

Teniendo como base los conocimientos existentes y las investigaciones realizadas a propósito de los diferentes factores que pueden favorecer el desarrollo de la ROP, se identifica como **problema científico** el desconocimiento en este medio de los factores que influyen en su desarrollo.

Esto hace formular las siguientes **preguntas científicas**:

1. ¿Cuáles son los factores que influyen en el desarrollo de la ROP?
2. ¿Existen diferencias entre los RN prematuros con y sin ROP en cuanto a sexo y factores estudiados?
3. ¿Es posible establecer asociación entre los factores estudiados y el desarrollo de la ROP?
4. ¿Es probable que alguno(s) de los factores que influyen en el desarrollo de la ROP permita(n) establecer una posible predicción de la enfermedad?

El **objetivo general** de esta investigación es identificar los factores que influyen en el desarrollo de la ROP.

Los **objetivos específicos** formulados para esta investigación son:

1. Determinar presencia o no de ROP y sus características clínicas en los RN afectados.
2. Comparar los RN con y sin ROP en cuanto a sexo y factores estudiados.
3. Identificar posible existencia de asociación entre:
 - Los factores estudiados y la aparición de la ROP
 - Los factores estudiados y la severidad de las lesiones retinianas.

4. Analizar posible predicción de ROP en presencia de alguno(s) de los factores que influyen en su desarrollo.

Considerando la literatura y lo anteriormente expuesto se trata de probar la **hipótesis científica** de que los factores que influyen en el desarrollo de la ROP son:

1. PN menor o igual a 1700 gramos
2. EGN menor o igual a 32 semanas
3. Ventilación mecánica

Por tanto, el riesgo de desarrollar ROP es mayor en los RN prematuros que presentan estos factores.

De acuerdo a los objetivos e hipótesis planteados se tomó como **diseño metodológico** un estudio observacional, analítico transversal conformado por RN prematuros con PN menor o igual a 1700 gramos, EGN menor o igual a 32 semanas y RN prematuros con PN por encima de los 1700 gramos y EGN superior a las 32 semanas pero expuestos al menos, a un evento neonatal. La investigación se realizó en los hospitales universitarios América Arias, Eusebio Hernández y Julio Trigo de Ciudad de la Habana.

Para el diagnóstico de ROP se realizó oftalmoscopia indirecta a todos los RN prematuros incluidos en el estudio. El primer examen se efectuó en la semana 35 de edad post – concepcional (EPC) y los siguientes cada dos semanas hasta

que la retina completó su vascularización. Los casos que desarrollaron ROP se examinaron cada una, dos o tres semanas según hallazgos oftalmológicos y hasta que necesitaron tratamiento o se produjo la regresión espontánea de la enfermedad. Se describieron las lesiones según la Clasificación Internacional de ROP.

Para determinar los factores que influyen en el desarrollo de la ROP se aplicó la prueba del Chi cuadrado con un nivel de significación del 5%. Se cuantificó el riesgo mediante la prueba de Odd ration (OR) con un intervalo de confianza del 95% calculado por el método de Wolf.

La **justificación** de esta investigación está dada por la situación actual de la ceguera infantil a causa de ROP y la necesidad de conocer, en este medio, los factores que influyen en su desarrollo. También la existencia de todos los recursos necesarios para llevarla a cabo.

El **aporte teórico** consiste en la adquisición de un nuevo conocimiento científico, al determinar cuáles factores en este medio contribuyen al desarrollo de la ROP, su asociación con la severidad de las lesiones retinianas y la posible predicción de la enfermedad en presencia de alguno de estos factores.

La **significación práctica** está dada en que el nuevo conocimiento científico será punto de partida para otros estudios que ayuden a profundizar en el conocimiento de la ROP, permitirá modificar el actual programa de pesquisa y así estudiar

nuevos factores que quizás tengan alguna repercusión en su desarrollo y severidad. Ayudará a realizar un mejor análisis del trabajo desempeñado en las unidades de cuidados intensivos neonatales con el propósito de evitar prácticas inadecuadas relacionadas con la atención del RN prematuro y la conducta en presencia de los diferentes factores que pueden estar relacionados con la enfermedad. Permitirá disminuir los casos de ceguera infantil por ROP, mejorará la calidad de vida de los prematuros afectados, generará un impacto social y económico además del impacto científico del nuevo conocimiento.

La **novedad** del estudio radica en que por primera vez en este medio, se estudian diferentes factores con posible influencia en el desarrollo de la ROP.

CAPÍTULO I

Este capítulo contiene aspectos de la evolución histórica de la ROP, desde su descripción por vez primera hasta nuestros días. Se explica la definición de la enfermedad y el desarrollo vascular de la retina. Además se exponen aspectos esenciales de su fisiopatología y de los factores relacionados con su desarrollo y severidad, brindando datos y criterios vigentes en la

comunidad científica. Se hace referencia al contexto en el que se inserta la investigación.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

1.1 Reseña histórica

LA ROP fue descrita por primera vez en 1942 por un oftalmólogo de Boston, Theodore Lasater Terry (1899-1946)²⁸⁻³⁰. Se le llamó Síndrome de Terry y Síndrome de Boston pero en el año 1944 Henry Messenger le dio el nombre de Fibroplasia Retrolental (RLF) que significa tejido cicatrizal detrás del cristalino⁸,²⁸.

Los primeros casos examinados por Terry fueron dos lactantes con antecedentes de prematuridad y pesos de 1020 y 1810 gramos al nacer que al examen oftalmológico presentaban nistagmo, opacidades oculares y una masa fibrovascular detrás del cristalino. Esto lo motivó a realizar una serie de estudios sobre el desarrollo vascular de la retina e investigaciones con animales de experimentación que arrojaron dos conclusiones²⁸:

- La enfermedad se relaciona con la prematuridad.
- La existencia de otro factor que en casos de prematuridad extrema desencadena la enfermedad.

En 1948 Ella y William Owens, examinaron la retina de 200 recién nacidos prematuros y ninguno presentó RLF al nacer. La mitad de estos niños se

examinaron mensualmente hasta los 6 meses de edad y el 4% de ellos desarrolló RLF. Describieron los cambios progresivos de los vasos sanguíneos de la retina y demostraron que comenzaban unas semanas después del nacimiento^{28, 29}.

Frederick Blodi y Algernon Reese describieron en 1950 la tortuosidad venosa y la presencia de hemorragias difusas como signos temprano de RLF. En los primeros años de la década del 50 se diagnosticaron 10000 niños ciegos por RLF y 7000 de ellos en Estados Unidos. Esta dramática tragedia que se extendió hasta el año 1952, se conoció como primera epidemia de ceguera por RLF^{8, 28}.

Múltiples estudios se realizaron en diferentes ciudades de Estados Unidos, se examinaron personas nacidas en las décadas del 20 y el 30, prácticamente no se encontraron casos de RLF antes de 1940. Salieron a la luz diferentes teorías como su relación con el efecto de la luz artificial en la aparición de la enfermedad, el papel profiláctico de la vitamina E y la administración de hierro y oxígeno²⁸.

En 1951 Kate Campbell de Australia 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. La RLF era un gran problema en Estados Unidos donde el uso del oxígeno era una rutina y en Inglaterra donde la terapia con oxígeno era más limitada, los casos de RLF eran menos. Campbell estudió prematuros de tres hospitales de Melbourne y demostró que en el hospital donde se restringió el uso de oxígeno la incidencia de RLF fue mucho menor^{29, 30}.

En 1952 Arnall Patz relaciona la anoxia con la proliferación de vasos sanguíneos en la retina de prematuros y en 1953 Norman Ashton demostró la susceptibilidad de los vasos sanguíneos de la retina inmadura a la hiperoxia y que su primer efecto era la vasoconstricción^{28, 29}.

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 oftalmólogos²⁸.

Durante dos años se realizaron diferentes estudios multicéntricos, cuyos resultados motivaron la drástica suspensión del oxígeno en las unidades neonatales. Como consecuencia, se redujo el número de casos de RLF pero aumentaron las secuelas neurológicas y la muerte en recién nacidos^{8, 28}.

En esos años se estimó que por cada caso en el que se previno la enfermedad, al disminuir el uso de oxígeno, murieron 16 niños. En esa época no se cuantificaba con exactitud la dosis de oxígeno y era imposible medir los niveles de oxigenación⁸.

A partir de 1960 se pudo disponer de mezcladores y analizadores de oxígeno lo que ofreció la posibilidad de controlar y conocer la dosis de oxígeno, a inicios de los años 70 se pudo disponer de las mediciones de la presión parcial arterial de oxígeno y a comienzos de los 80 la monitorización de la saturación de oxígeno.

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 casos de RLF. En un solo año, 1979, se diagnosticaron en Estados Unidos 546 niños ciegos por RLF, se habló entonces, de una segunda epidemia^{8, 28,29}.

En 1980 con la difusión del oftalmoscopio indirecto se ampliaron los conocimientos clínicos sobre la enfermedad y se decide cambiar el nombre por ROP, pues la RLF es el hallazgo correspondiente a los estadios finales de la enfermedad²⁸.

En 1984, un grupo de oftalmólogos expertos en ROP, interesados en crear un patrón para los hallazgos clínicos de la enfermedad, establecieron la Clasificación Internacional de ROP³¹ con una actualización en 1987³² y otra más recientemente, esta clasificación ha facilitado el estudio de la ROP³³. (Anexo 1)

Se crearon diferentes programas de pesquisa para el diagnóstico de ROP y se establecieron líneas de trabajo que permitieron examinar a los recién nacidos con riesgo, se sugirió el momento del examen oftalmológico y la frecuencia del seguimiento según la evolución y momento del tratamiento^{34, 35}.

Estos aspectos se han ido actualizando periódicamente a medida que han aumentado los conocimientos sobre la enfermedad.

Se han realizado múltiples estudios pero el más importante hasta hoy ha sido el CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) llevado a cabo por neonatólogos y oftalmólogos en más de 20 centros hospitalarios de los Estados Unidos que demostró la alta incidencia de la enfermedad en los niños prematuros con muy bajo peso al nacer³⁶. Este estudio se extendió por quince años y se realizaron evaluaciones periódicas^{37,38}.

También se han estudiado diferentes eventos neonatales considerados de riesgo para la ROP, entre ellos alteraciones respiratorias, cardiovasculares, neurológicas y metabólicas del recién nacido prematuro así como medidas terapéuticas aplicadas a estos niños.

Aunque se han propuesto y llevado a cabo diferentes variantes terapéuticas^{39, 40} (Anexo 2) como la crioterapia, la fotocoagulación por láser y el uso de sustancias anti-angiogénicas, no se ha encontrado un tratamiento totalmente efectivo para curar la ROP en todos los casos diagnosticados.

Innumerables estudios, ensayos clínicos, investigaciones experimentales se siguen realizando en todo el mundo para profundizar en diferentes aspectos de la ROP.

1.2 Definición de ROP

La ROP es una enfermedad de los vasos sanguíneos de la retina inmadura^{41, 42} o de la retina en desarrollo⁴³, es una enfermedad proliferativa que ocurre en recién nacidos prematuros^{9, 26}.

El proceso de maduración de la retina se interrumpe y se produce una proliferación anómala y desorganizada de los vasos sanguíneos que la irrigan².

Inicialmente se genera una vasoconstricción y obliteración del lecho vascular seguidas de neovascularización que se extiende al vítreo, se produce fibrosis, tracción de la retina, su desprendimiento y finalmente ceguera^{11, 44}.

1.3 Desarrollo de los vasos sanguíneos de la retina.

La formación de los vasos sanguíneos del organismo se produce por dos mecanismos, vasculogénesis y angiogénesis. La vasculogénesis es la formación a partir de la diferenciación de células precursoras de células endoteliales y en la angiogénesis los nuevos vasos brotan a partir de los vasos sanguíneos ya existentes⁴⁵.

Los vasos sanguíneos de la retina se desarrollan en dos fases, una temprana en la que el proceso de vasculogénesis proporciona la rápida formación del plexo vascular inicial en las áreas ya invadidas por las células precursoras de células endoteliales, es decir, el plexo superficial central que incluye las cuatro arcadas mayores de la retina posterior^{45,46,47}.

En la fase tardía, el desarrollo vascular se produce por angiogénesis. Durante esta fase se expande el plexo vascular inicial aumentando su densidad para satisfacer las crecientes demandas metabólicas de las células que van formando las diferentes capas de la retina, por tanto se forman los vasos sanguíneos periféricos, los plexos capilares (superficial y profundo) así como los capilares radiales peripapilares^{45,46,47}.

En este proceso, además de las células endoteliales de la retina, intervienen microglia, astrocitos y pericitos. La microglia y los astrocitos evitan la permeabilidad vascular, los pericitos tienen función contráctil y dan estabilidad al vaso⁴⁸.

El desarrollo vascular se inicia en la semana 14 de vida intrauterina mediante un tallo de tejido mesenquimal que aparece en el nervio óptico y va avanzando progresivamente hacia la periferia. El proceso de vasculogénesis concluye alrededor de la semana 21. Entre las semanas 18 y 25 se produce la migración hacia la periferia de astrocitos que junto a las células de Muller segregan factores angiogénicos^{46, 47}. El lado nasal de la retina completa su vascularización aproximadamente a las 36 semanas y el lado temporal alrededor de las 40 semanas^{43, 45}.

Durante su avance, las células endoteliales llegan a una zona en que dejan de proliferar y se organizan para formar el nuevo capilar. Estos vasos se fusionan y generan una red vascular que por un proceso maduración y remodelación forman

la estructura tubular final, arterias y venas maduras rodeadas por una red de capilares maduros. En estas condiciones de normalidad, el límite entre la retina vascularizada y la no vascularizada es difuso⁴⁸.

Los factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) están involucrados en este proceso de desarrollado normal de los vasos sanguíneos de la retina y en el desarrollo de la ROP³⁴ como se explicará más adelante.

1.4 Fisiopatología de la ROP

Aunque los diferentes aspectos relacionados con la ROP se han estudiado a lo largo de muchos años, su compleja fisiopatología continúa sin ser totalmente esclarecida. No obstante, se sabe que la inmadurez vascular de la retina del niño prematuro y el aumento de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) son elementos primordiales⁸.

El oxígeno es considerado un fármaco potente⁸. Es esencial para la obtención de energía, conservar la función cerebral y la vida de los prematuros, sin embargo, al igual que otros fármacos puede tener efectos perjudiciales.

Los efectos dañinos del oxígeno se producen por dos mecanismos: la vía directa o de oxidación tisular y la vía indirecta o acción sobre la autorregulación del flujo sanguíneo⁴⁹.

Estos efectos dependen de la concentración del oxígeno inspirado, de la duración de la exposición al oxígeno y de la susceptibilidad de cada individuo relacionada con su propio metabolismo y su disponibilidad de antioxidantes endógenos. A mayor concentración y exposición, aumentan sus efectos dañinos^{49, 50}.

Los valores de saturación de oxígeno se correlacionan con la PaO₂, es así que valores de saturación entre 85 y 94% se corresponden con una PaO₂ de 50 y 70 mm Hg. Si la saturación de oxígeno aumenta a niveles superiores de 94% se pierde la correlación con el valor de la PaO₂ ya que esta puede oscilar entre 80 y 400 mm Hg, valores que implican hiperoxia^{49, 50}. (La Academia Americana de Pediatría recomienda un límite superior de 95% de saturación de oxígeno, por lo menos hasta que se haya completado la vascularización de la retina)⁴⁹.

La inmadurez del prematuro hace posible que la producción de radicales libres supere la capacidad de defensa antioxidante de su organismo⁵¹, este desequilibrio entre la producción de radicales libres que actúan como oxidantes y los mecanismos de defensa que actúan como antioxidantes es lo que se conoce como estrés oxidativo¹¹.

Existen evidencias de que la ROP es consecuencia del elevado estrés oxidativo sobre la retina en desarrollo, lo cual se debe a la generación exagerada de radicales libres de oxígeno o a una disminución en la capacidad para su eliminación¹¹.

Este fenómeno se vincula a la ROP a través de mecanismos relacionados con la oxigenación de la retina, tejido sensible al daño oxidativo. La cantidad de ácidos grasos polinsaturados que contiene, sus grandes demandas metabólicas y la escasa capacidad del prematuro para liberarse de especies reactivas de oxígeno, incrementan la vulnerabilidad de la retina a este fenómeno⁵².

En la fisiopatología de la ROP tienen un papel muy relevante los factores angiogénicos o de crecimiento vascular como el VEGF que es regulado por el oxígeno y el IGF-1 que no es regulado por el oxígeno y parece tener una acción reguladora sobre el VEGF⁵³⁻⁵⁵. Estos factores estimulan o inhiben la diferenciación, proliferación, migración y maduración de las células endoteliales⁵⁶.

En este proceso se describen dos fases, la fase I se produce por la exposición temprana a la hiperoxia⁵⁷, en ella se detiene el proceso de vascularización retiniana y se destruyen algunos de los vasos recién formados. Con la maduración del prematuro la retina no vascularizada se hace metabólicamente más activa e hipóxica. En la fase II se produce una neovascularización secundaria a la hipoxia⁵⁴.

Durante la vida intrauterina y con el VEGF se inicia el crecimiento y desarrollo de los vasos sanguíneos; el IGF-1 proveniente fundamentalmente de la placenta y el líquido amniótico es suficiente para el desarrollo vascular⁵⁴.

En el útero existe un estado de hipoxia relativa con valores de PaO₂ entre 22 y 25 mm Hg⁵⁷, con el nacimiento estos valores llegan a 80 ó más¹². El aumento de la oxigenación sistémica produce vasoconstricción en la retina parcialmente vascularizada del prematuro¹², disminuyen los niveles de IGF-1 y comienza a detenerse el desarrollo vascular de la retina a pesar de la presencia del VEGF; la exposición del recién nacido a la hiperoxia contribuye también a la inhibición del crecimiento vascular mediante la supresión del VEGF. Así mismo la hiperoxia produce una vasoconstricción, seguida de algún grado de oclusión vascular y destrucción de las células del endotelio vascular (Fase I de ROP) La disminución de la perfusión favorece la isquemia e hipoxia retinianas. En ese momento la densidad vascular es insuficiente para las demandas metabólicas de la retina no vascularizada (cuya extensión depende de la edad gestacional al nacer) y debido a la hipoxia se incrementan los niveles de VEGF en la retina y el vítreo⁵³⁻⁵⁵.

Lentamente, con la maduración del recién nacido, van aumentando los niveles de IGF-1 que también controla la máxima activación del VEGF e induce a la neovascularización (Fase II de ROP) Si se prolonga la hipoxia y persiste la elevación de los niveles de VEGF, la respuesta es intensa y la formación de nuevos vasos sanguíneos es anómala y desorganizada. La importante proliferación vascular que se desarrolla es la responsable de las formas graves de la enfermedad^{53, 54,58}.

Existe una estrecha relación entre la prolongación del período en que los niveles séricos de IGF-1 se mantienen bajos y el desarrollo de la ROP así como su evolución a las formas severas⁵⁹.

También se ha descrito el factor VEGF-A con sus isoformas 121, 145, 165, 189 y 206 que interactúan con las células endoteliales a través de los receptores 1 y 2 (VEGFR-1 y VEGFR-2) para impulsar la angiogénesis⁶⁰ junto al factor inductor de hipoxia considerado regulador angiogénico potencial en la ROP¹².

Los estudios sobre los mecanismos moleculares de la ROP se han focalizado en los factores de crecimiento vascular pero existen proteínas homeostáticas como Tubedown-1 presentes en el lecho vascular de la retina que juegan su papel en la neovascularización. Los resultados de investigaciones en ratas sugieren que la disminución de esta proteína en el endotelio de la retina es un factor que contribuye a la proliferación de vasos sanguíneos en la ROP¹².

Se han implicado otros elementos como la enzima ciclo oxigenasa-2, el óxido nítrico, el neuropéptido Y y el factor de necrosis tumoral⁸.

La enzima ciclo oxigenasa-2 se ha encontrado en las células ganglionares, vasos sanguíneos de la retina y en la cavidad vítrea de animales de experimentación. Se ha demostrado que juega un papel importante en el desarrollo de los vasos sanguíneos de la retina. Sus efectos angiogénicos están

mediados por prostaglandinas y citoquinas angiogénicas pro inflamatorias que inducen la migración de células endoteliales⁶¹.

Esto a su vez, aumenta los niveles de la enzima óxido nítrico sintasa presente en la retina no vascularizada y en las células gliales de la retina, tiene un papel crucial en la neovascularización y degeneración de la retina⁶². La formación del óxido nítrico a partir de la enzima óxido nítrico sintasa está implicada en el daño vascular y en la proliferación y neovascularización de la retina⁶³. Se ha demostrado en ratones que la enzima óxido nítrico sintasa juega un papel importante en la neovascularización patológica de la retina en retinopatías isquémicas⁶⁴.

El neuropéptido Y es una proteína con efecto angiogénico, posee 36 aminoácidos y se ha detectado entre las capas nuclear interna y externa de la retina. Él y su receptor específico Y2 aumentan durante la fase de vasoconstricción hiperóxica y en la fase de neovascularización retiniana secundaria a la hipoxia^{8,65}.

El factor de necrosis tumoral es una citoquina angiogénica pro inflamatoria. Se ha valorado el papel del receptor soluble del factor de necrosis tumoral pues se ha visto que niños con concentraciones séricas más elevadas de este receptor entre los 3 y 5 días de vida, desarrollan ROP severa⁸.

Estudios experimentales han demostrado que con la inhibición del factor de necrosis tumoral se produce una significativa recuperación vascular en el tejido isquémico y una reducción de la vascularización patológica de la retina⁶⁶.

Evidencias clínicas y experimentales sugieren que los altos niveles de dióxido de carbono también juegan un papel significativo en la génesis de la ROP⁶⁷.

La hipercapnia inhibe la proliferación, migración y diferenciación de las células endoteliales en estructuras capilares y retarda el crecimiento vascular normal de la retina, aumenta la expresión del óxido nítrico sintasa y la producción del óxido nítrico e induce al estrés nitrogenado⁶⁸.

El estrés nitrogenado a su vez, favorece la transformación del ácido araquidónico en ácido trans-araquidónico causando degeneración en los pequeños vasos de la retina⁶⁷, También produce dilatación vascular e incrementa la liberación de oxígeno a los tejidos y por tanto el riesgo de ROP severa^{47, 67}. La asociación de hipercapnia con la elevación del óxido nítrico, agrava las lesiones retinianas⁶⁹.

1.5 Factores relacionados con el desarrollo y severidad de la ROP

A pesar de los múltiples estudios realizados no existe uniformidad de criterios en cuanto a cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo y severidad de la ROP. Los más importantes, sin dudas, son los relacionados directamente con la prematuridad, el PN Y EGN. A menores PN y EGN de los prematuros mayores las posibilidades de presentar la enfermedad⁷⁰.

Tanto la incidencia como la gravedad de la ROP aumentan al disminuir la EGN y el PN⁷¹. Según el Real Colegio Británico de Oftalmólogos, son los recién nacidos con menos de 31 semana de EGN y menos de 1500 gramos de PN, los que presentan riesgo de desarrollar la enfermedad⁷¹. En los Estados Unidos se pesquisan los RN prematuros con PN inferior a los 1251 gramos^{38, 72}.

En los RN extremadamente prematuros, con EGN entre 24 y 27 semanas y PN menor de 800 gramos el problema es más frecuente y grave, no obstante la enfermedad también se presenta en recién nacidos con más de 32 semanas y más de 1750 gramos⁸.

La inmadurez del prematuro hace que la retina sea más vulnerable en presencia de determinados eventos neonatales⁷³ considerados también factores de riesgo para el desarrollo y evolución de la ROP.

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 importancia⁸.

La monitorización del oxígeno es la intervención diseñada para mantener los niveles de oxígeno dentro de rangos aceptables. Su propósito es reducir los episodios de hipoxia e hiperoxia y la variabilidad en los niveles de oxígeno⁵⁰.

La saturación óptima de oxígeno para los prematuros de bajo peso al nacer no está bien establecida⁵⁷. Aunque no se conoce aún, cuál es la dosis suficiente para el consumo requerido, si se sabe que administrar oxígeno provoca daño en la retina⁸ fundamentalmente los episodios alternantes de hipoxia e hiperoxia y las fluctuaciones en los valores del oxígeno arterial^{57, 74}.

Los niveles elevados de saturación y las fluctuaciones significativas de oxígeno son perjudiciales y se relacionan con las lesiones retinianas, sobre todo las fluctuaciones hiperóxicas que se relacionan con las lesiones más severas de la ROP^{69, 75}.

La diversidad de valores de la PaO₂ y sus valores alternativos empeoran la ROP, cambios bruscos como el descenso rápido y exagerado en los valores de la fracción inspiratoria de oxígeno producen más neovascularización y hace que la enfermedad sea más grave^{8, 75}.

Hoy se sabe que niveles de fracción inspiratoria de oxígeno para mantener saturaciones entre 95 y 100% son potencialmente peligrosos⁵¹. El análisis de los gases en sangre arterial demuestra que a mayor coeficiente de variación de la PaO₂, mayor es el riesgo de ROP⁷⁶. Se ha demostrado que las diferencias en los valores de saturación no tienen impacto en la supervivencia pero si en el desarrollo de la ROP^{51, 77}.

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 encefálico⁷⁸ 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 retina¹⁹.

Las transfusiones sanguíneas se han asociado con la ROP⁷⁷, 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 RN 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 aumenta su afinidad por el oxígeno con escasa liberación a nivel tisular⁵¹.

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 aumentar el oxígeno libre en sangre⁵¹.

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 carbónico⁷⁸ que se ha relacionado con el desarrollo de la ROP²¹.

Las infecciones del RN prematuro está ligada a su grado de inmadurez y la incompetencia de su sistema inmunológico lo hacen particularmente susceptible⁷⁵.

Las infecciones favorecen la liberación de toxinas y la producción de RL con acción en el endotelio vascular y efecto endotóxico sobre la retina. 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 isquemia²¹.

El organismo inmaduro del prematuro trata de aumentar su respuesta inflamatoria sistémica liberando factor de necrosis tumoral, mediador pro inflamatorio involucrado en la génesis de la ROP⁷⁵.

Las infecciones micóticas, principalmente por especies de *Cándida* se han asociado a una mayor proporción de ROP severa entre los prematuros más inmaduros⁸⁰.

Las HI se han relacionado con la ROP, las más graves se asocian al estadio 3 de la ROP^{21,81}. Se ha visto una similitud entre la circulación del sistema nervioso central y la circulación de la retina, lo cual implica una influencia simultánea sobre la retina y el sistema nervioso central cuando se compromete la circulación. La inestabilidad del flujo sanguíneo en la matriz germinal es la patogenia más importante de la HI²¹.

La hipotensión que lleva a la isquemia y la reperfusión cerebral favorecen la HI. Los prematuros bajo condiciones hemodinámicas inestables son

susceptibles a HI y ROP. Además se ha propuesto una relación entre radicales libres, HI y ROP²¹.

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 oxigenación inducidos por el surfactante, los niveles de PaO₂ serían muy elevados durante períodos variables de tiempo en las primeras etapas de la vida postnatal^{8, 82,83}.

Esta hiperoxia da lugar a la cascada de acontecimientos que pueden conducir al desarrollo de la ROP.

El tratamiento con esteroides para evitar la enfermedad crónica pulmonar y disminuir el tiempo de ventilación mecánica en los niños prematuros se ha relacionado con la ROP⁸. Se ha planteado que el uso tardío (después de la tercera semana de vida) y prolongado (2 ó más semanas) de esteroides sistémicos incrementan el riesgo a desarrollar ROP²² así como el riesgo de ROP severa^{47, 84}.

El papel que juegan en su aparición no ha sido aclarado aún pero se especula que las modificaciones en los niveles de VEGF y IGF-1 provocadas por los esteroides sistémicos, sean un camino para esclarecer la génesis de la enfermedad⁸⁴.

1.6 Factores genéticos

Se plantea que existe una fuerte predisposición genética para padecer la ROP⁸⁵. Su incidencia y severidad parecen estar modulada por factores genéticos⁸⁶.

Se ha comprobado que a pesar de las intervenciones oportunas y rigurosas, ante similares características clínicas, en algunos recién nacidos prematuros la enfermedad evoluciona a las formas más severas y en otros se produce la regresión total de la enfermedad. Esto sugiere que en la génesis de la ROP, algún componente genético juega un papel importante⁸⁷.

Se ha estudiado el papel del sexo y la raza en el desarrollo y severidad de la ROP y la progresión a la forma umbral de la enfermedad no se produce igual en ambos sexos ni en las diferentes razas⁸⁸.

Los estudios más abarcadores no relacionan el sexo con la aparición de la enfermedad pero si el sexo masculino con el incremento de la severidad en los RN afectados; posiblemente la susceptibilidad para la enfermedad sea diferente entre los sexos⁸⁸.

En cuanto a la raza, se plantea la posibilidad de influencia de las etnias en la susceptibilidad a la ROP. Las diferencias de susceptibilidad entre los grupos raciales podrían estar relacionadas con la pigmentación ocular⁸⁸.

Se han encontrado diferencias entre diferentes tipos de ratas en cuanto a incidencia y severidad de ROP, lo que sugiere que factores genéticos son determinantes en la respuesta angiogénica influyendo en la neovascularización en la retina inmadura⁸⁶.

La importancia de factores hereditarios en la determinación de la susceptibilidad a la retinopatía inducida por oxígeno se ha demostrado en ratas, al encontrarse grandes diferencias entre algunas variedades en cuanto al fenotipo de los vasos más pequeños de la retina. Estas diferencias están en la morfología de estos pequeños vasos, en la densidad y tortuosidad vascular, así como en la extensión de los territorios no vascularizados de la retina. También se identificó una asociación con la pigmentación ocular²⁷.

El incremento de la susceptibilidad a desarrollar enfermedades dependientes de la angiogénesis, como la ROP se ha vinculado a la diversidad genética de los genes que regulan este proceso⁸⁹.

Particular interés se le ha prestado al gen del VEGF que tiene un gran polimorfismo y se asocia con el riesgo de proliferación neovascular. Este gen se localiza en el cromosoma 6 dónde se localizan también diferentes proteínas, posiblemente implicadas en la retinopatía como el factor de necrosis tumoral⁹⁰.

También se ha encontrado que en algunos niños con ROP severa existen mutaciones en el gen de la enfermedad de Norrie⁴⁷, enfermedad recesiva ligada al X que se caracteriza por fibrosis y desprendimiento bilateral de la retina. Se han identificado variaciones secuenciales de este gen en niños con ROP y con vítreo retinopatía exudativa familiar ligada al X. Complicaciones asociadas a esta vítreo

retinopatía como pliegues retinianos, ectopia macular y desprendimiento de retina se observan también en las formas severas de ROP⁹¹.

No obstante, las mutaciones de este gen se han estudiado en diferentes poblaciones y no siempre se ha podido demostrar asociación con la ROP severa; esto pudiera ser explicado por las diferencias étnicas de las poblaciones estudiadas⁸⁸.

Aunque son fuertes las evidencias que señalan la influencia de los factores genéticos en la susceptibilidad para desarrollar ROP, aún es dudosa la identidad molecular de los genes involucrados en el proceso⁸⁸ lo que impide determinar quienes la padecerán y cuál será la evolución de los RN afectados.

1.7 Contexto del estudio

En el mes de noviembre de 1999 se creó en La Habana el programa nacional para la prevención de ceguera por ROP, en coordinación con la organización mundial de la salud y la Christoffel Blindenmission organización no gubernamental que apoya programas de prevención de ceguera en todo el mundo. Se elaboró el programa de pesquisa de ROP que hoy abarca la mayor parte de las unidades de cuidados intensivos neonatales del país incluidas las de los tres hospitales de Ciudad de la Habana donde se realizó la investigación.

Se dispuso de toda la tecnología necesaria para mejorar los cuidados del RN con riesgo, el diagnóstico y tratamiento de la ROP. Al mismo tiempo comenzó el

entrenamiento a los profesionales en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Comenzó también el trabajo educativo con todas las personas involucradas para hacer conciente la importancia del conocimiento de todos los aspectos relacionados con la enfermedad, su impacto social como causa de ceguera evitable, la necesidad de un diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar la calidad de vida de estos niños y la necesidad de llevar a cabo investigaciones que aborden el comportamiento de la ROP y el papel de los diferentes factores que se involucran en su aparición y severidad.

Teniendo en cuenta las particularidades de nuestro país se establecieron los parámetros de pesquisa, el momento del examen oftalmológico, el seguimiento y la indicación del tratamiento. En este contexto se inserta esta investigación.

Se publicó un estudio relacionado con la incidencia de ROP en San Antonio de los Baños, provincia La Habana⁹² y otro en la Provincia de Las Tunas⁹³ que aborda el comportamiento de la enfermedad en esa provincia. No se encontraron estudios publicados que evidencien cuáles son los factores que influyen en el desarrollo y severidad de la ROP en nuestro medio.

CAPÍTULO II

Este capítulo trata el diseño metodológico de la investigación, los criterios de inclusión, exclusión, salida y diagnósticos, la operacionalización de las variables estudiadas así como la recogida, procesamiento y análisis estadístico de la información.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Métodos

Tipo de estudio y universo

Se realizó un estudio observacional analítico transversal multicéntrico en los Hospitales Universitarios América Arias, Eusebio Hernández y Julio Trigo de Ciudad de la Habana desde Enero de 2002 a Enero de 2004. En el Hospital Julio Trigo sólo se realizó durante el año 2002 ya que cesaron sus actividades asistenciales en el servicio de neonatología. El universo estuvo conformado por recién nacidos prematuros que cumplieron los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- PN menor o igual a 1700gramos
- EGN menor o igual a 32 semanas.
- PN y EGN mayor a lo señalado pero al menos uno de los eventos neonatales siguientes: Administración de esteroides, surfactante, transfusión sanguínea, oxígeno (excluye ventilación mecánica) y ventilación mecánica; presencia de SDR, apnea severa, HI e infecciones.

Criterio de exclusión

- PN mayor de 1700 gramos y EGN mayor a 32 semanas sin eventos neonatales.

Criterio de salida

- Fallecimiento del RN prematuro u otra causa que impidió concluir el estudio.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de ROP se realizó oftalmoscopia indirecta a todos los RN prematuros incluidos en el estudio. El primer examen se efectuó en la semana 35 de EPC y los siguientes cada dos semanas hasta que la retina completó su vascularización. Los casos que desarrollaron ROP se examinaron cada una, dos o tres semanas según hallazgos oftalmológicos y hasta que necesitaron tratamiento

o se produjo la regresión espontánea de la enfermedad. La localización (Zonas 1, 2, 3) y la severidad (Estadios 1, 2, 3) de las lesiones retinianas se describieron según la Clasificación Internacional de ROP (Anexo 1)

Para el examen oftalmológico se utilizó un oftalmoscopio indirecto Keeler con lupas Novak de 28 y 30 dioptrías, blefarostato, indentador escleral y colirios midriáticos y anestésicos. En la investigación participó un médico especialista en oftalmología, un médico especialista en neonatología y una enfermera intensivista en neonatología.

Variables y su operacionalización

Variables	Tipo de variables	Escala	Descripción
ROP	Cualitativa nominal	Si No	Según presencia de ROP
PN	Cuantitativa continua	Menor o igual a 1700 g Mayor a 1700 g	Según peso al nacer
EGN	Cuantitativa continua	Menor o igual a 32 semanas Mayor a 32 semanas	Según edad post-concepcional al nacer
Esteroides	Cualitativa nominal	Si No	Según administración o no
Surfactante	Cualitativa nominal	Si No	Según administración o no
Transfusiones sanguíneas	Cualitativa nominal	Si No	Según administración o no
Oxígeno	Cualitativa nominal	Si No	Según administración o no
Ventilación	Cualitativa	Si	Según administración

mecánica	nominal	No	o no
Síndrome de dificultad respiratoria	Cualitativa nominal	Si No	Según presencia o no
Apnea severa	Cualitativa nominal	Si No	Según presencia o no
Hemorragia intraventricular	Cualitativa nominal	Si No	Según presencia o no
Infecciones	Cualitativa nominal	Si No	Según presencia o no
Sexo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Según sexo biológico de pertenencia
Localización de ROP	Cualitativa ordinal	Zona 1 Zona 2 Zona 3	Según localización de las lesiones retinianas
Estadios de ROP	Cualitativa ordinal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3	Según severidad de las lesiones retinianas

En las variables ROP, localización de ROP y estadios de ROP se tomó el ojo más afectado. La variable oxígeno excluye la ventilación mecánica. Los indicadores de las variables se explican a continuación.

Recogida, procesamiento y análisis de los datos

Los datos se recogieron en las planillas Datos-ROP (Anexo 3) El procesamiento de los datos se realizó por microcomputadoras. Se creó una base de datos en el sistema Excel de Microsoft office. El análisis estadístico se realizó con el sistema Excel y el Instat.

Se requirió análisis univariado calculándose media y desviación estándar en las variables cuantitativas y distribución de frecuencias y porcentaje en las variables cualitativas.

Se hizo análisis bivariado para establecer relación entre variables utilizándose la prueba del chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t para comparar dos medias. En la comparación de tres medias se utilizó la prueba ANOVA. En dichas pruebas el nivel de significación fue de 5%. Al emplear el ANOVA, de dar significativo, el nivel de significación empleado para precisar las medias diferentes fue el resultado de dividir ese 5% entre la cantidad de comparaciones a realizar.

Se hizo análisis multivariado (multifactorial) combinando aquellas variables con resultados significativos y comparando de nuevo los dos grupos básicos de trabajo, RN con ROP y sin ROP.

Se cuantificó riesgo mediante la prueba de OR con un intervalo de confianza del 95% calculado por el método de Woolf.

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de tendencia para precisar tendencia lineal en algunas variables con un nivel de significación del 5%.

Se aplicó el método del valor predictivo utilizando como estándar de oro el diagnóstico de ROP mediante oftalmoscopia indirecta. Se calcularon los siguientes indicadores:

- Sensibilidad: Probabilidad de que un individuo enfermo tenga una prueba positiva.

Enfermos con la prueba positiva

Sensibilidad = -----

Total de enfermos

- Especificidad: Probabilidad de que un individuo no enfermo tenga la prueba negativa.

No enfermos con la prueba negativa

Especificidad = -----

Total de no enfermos

- Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de que un individuo con la prueba positiva tenga la enfermedad.

Enfermos con prueba positiva

VPP = -----

Total con la prueba positiva

- Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que un individuo con la prueba negativa no tenga la enfermedad.

No enfermos con prueba negativa

VPN = -----

Total con la prueba negativa

Los resultados del trabajo se presentaron en tablas y gráficos estadísticos.

Aspectos éticos

La investigación se realizó cumpliendo los principios básicos de la ética médica que incluyen la beneficencia – no maleficencia, respeto a la autonomía y la justicia. La beneficencia – no maleficencia se expresa en los beneficios que reporta el estudio a los recién nacidos y a la sociedad sin causar daños ni perjuicios. La autonomía está expresada en el consentimiento informado (Anexo 4) de los padres, legalmente responsables de los RN. En todos los casos los padres decidieron libremente y expresaron de forma verbal y escrita su conformidad a favor de la participación de sus hijos en la investigación. El principio de justicia está determinado por el uso equitativo de los recursos disponibles y la función social de los profesionales involucrados en el estudio, al brindar a los RN la posibilidad de una vida con mayor calidad.

CAPÍTULO III

Este capítulo expone los principales resultados obtenidos de acuerdo a los objetivos propuestos y su comparación con los reportes de las diferentes fuentes bibliográficas. Se exponen además las consideraciones que expresan la significación y aporte de los resultados.

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Resultados

Todos los RN incluidos en el estudio, tuvieron riesgo de padecer ROP. El análisis de los resultados se realizó en forma progresiva yendo de lo general a lo particular, profundizándose a medida que se iban observando relaciones entre variables para tratar de llegar a las máximas especificidades posibles. Para ello los RN incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos: los que presentaron ROP y los que no presentaron ROP, haciéndose las evaluaciones y comparaciones de las variables según lo observado en los dos grupos.

De los 244 RN incluidos en el estudio, 65 desarrollaron algún grado de ROP, la incidencia fue de 26.6%

Las características clínicas de la ROP en los RN afectados se precisaron por bilateralidad o no y simetría o no de las lesiones retinianas así como su localización y severidad.

El 97% de los RN presentó lesiones bilaterales y sólo el 4.6% de ellos con asimetría. Un RN presentó lesiones en zona 1 (1.5%) y 6 (9.2%) en zona 2. Los

estadios 2 y 3 fueron desarrollados por 7 (10.8%) y 11 (16.9%) RN respectivamente (Tabla 1)

Tabla 1 Recién nacidos según características clínicas de la ROP

Características clínicas de ROP	Número	Por ciento
Ojos afectados		
Bilateral	63	97.0
Ojo derecho	1	1.5
Ojo izquierdo	1	1.5
Total	65	100.0
Bilateral		
Simétrica	60	95.2
Asimétrica	3	4.8
Localización		
Zona 1	1	1.5
Zona 2	6	9.2
Zona 3	58	89.3
Severidad		
Estadio 1	47	72.3
Estadio 2	1	10.8
Estadio 3	11	16.9

Nota: En el recién nacido con afectación asimétrica, se tomó el ojo más afectado

Los RN estudiados no presentaron diferencias significativas por sexo, las pequeñas diferencias observadas entre los dos grupos de estudio, con y sin ROP no fueron estadísticamente significativas (Tabla 2)

Tabla 2 Recién nacidos según sexo y raza y presencia de ROP.

Variables Demográficas	Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado
	Con ROP n = 65	Sin ROP n = 179	Total n = 244	
Sexo				
Masculino %	46.2	50.8	49.6	X ² = 0.2521; p > 0.05 DNES
Femenino %	53.8	49.2	50.4	

Nota: DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

Para el análisis de todos los factores según presencia de ROP, primeramente se analizaron el PN y la EGN (Tabla 3) y luego los eventos neonatales (Tabla 4)

Tres de cada cuatro RN con ROP presentaron un PN menor ó igual a 1700 gramos (76.9%) mientras que en los que no desarrollaron ROP fue uno por cada dos RN (53.1%) La diferencia observada fue sumamente significativa. El PN promedio de los RN estudiados con PN menor o igual a 1700 gramos y que desarrollaron ROP fue significativamente menor en unos 112 gramos.

Al cuantificar el riesgo que representa un PN de 1700 gramos ó menos para la presencia de ROP, se observó que estos RN tuvieron 2.9 veces más riesgo (OR = 2.947; IC95%: 1.5 – 5.6) que los que pesaron más de 1700 gramos.

En cuanto a EGN menor o igual a 32 semanas se observó que la mayor proporción de RN con esta edad desarrolló ROP. La diferencia observada entre los RN con y sin ROP fue extremadamente significativa; 38.5% y 14.5% respectivamente. La EGN promedio de los RN estudiados, con 32 semanas ó menos que desarrollaron ROP fue significativamente menor en una semana.

Al cuantificar el riesgo que representa una EGN de 32 semanas ó menos para la presencia de ROP resultó que estos RN presentaron 3.7 veces más riesgo (OR = 3.678; IC95%: 1.9 – 7.1) que los que nacieron con más de 32 semanas de gestación.

Tabla 3 Recién nacidos según peso y edad gestacional al nacer y presencia de ROP.

Peso y edad gestacional al nacer	Recién nacidos			Prueba t y prueba del Chi-cuadrado
	Con ROP n=65	Sin ROP n=179	Total n=244	
PN (gramos)				
≤ 1700	% 76.9	53.1	59.4	$X^2 = 10.282; p < 0.001$ DES
> 1700	% 23.1	46.9	40.6	
≤ 1700				
PN promedio	1343.54	1455.5	1416.79	$t = -3.316; p < 0.005$ DES
Desviación Estándar	199.21	180.59	194.00	
EGN (semanas)				
≤32	% 38.5	14.5	20.9	$X^2 = 15.109; p < 0.0001$ DES
> 32	% 61.5	85.5	79.1	
≤32				
EGN promedio	30.88	31.77	31.33	$t = -3.191 p < 0.005$ DES
Desviación Estándar	1.269	0.587	1.07	

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.

Otro aspecto analizado fue la presencia de eventos neonatales (Tabla 4) Como era de esperar, al ser éstos uno de los criterios de inclusión en el estudio, la gran mayoría de los RN de los dos grupos presentaron eventos neonatales, no existiendo diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, analizando la cantidad de eventos neonatales presentes en cada RN se observaron diferencias sumamente significativas entre los dos grupos. Así, los RN con ROP tuvieron significativamente mayor cantidad de eventos neonatales que los que no la presentaron. Más de la mitad (59.8%) de los que no desarrollaron ROP tuvieron hasta 3 eventos neonatales, el 64.6% de los que la desarrollaron presentaron 4 y más eventos. Esto se confirmó con el promedio de eventos, casi 5 para los RN con ROP y 3 para los que no la desarrollaron, siendo esa diferencia también, sumamente significativa.

Tabla 4 Recién nacidos según presencia de eventos neonatales y presencia de ROP

Eventos neonatales	Recién nacidos			Prueba t y prueba del Chi-cuadrado
	Con ROP n = 65	Sin ROP n = 179	Total n = 244	
Presentes %	98.5	95.5	96.3	$\chi^2 = 0.4756$; $p > 0.05$ DNES
Ausentes %	1.5	4.5	3.7	
1 a 3 %	33.8	59.8	52.8	$\chi^2 = 20.631$; $p < 0.0001$ DES
4 a 6 %	41.5	29.6	32.8	
7 a 9 %	23.1	6.1	10.6	
Media	4.55	3.06	3.45	$t = 4.6.7$; $p < 0.00005$ DES

± Desviación Estándar ± 2.319 ± 1.999 ± 2.187

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
 DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

Se hizo otro análisis considerando solamente los RN que presentaron eventos neonatales, se agruparon por las tres categorías ya presentadas en la tabla 4 (Tabla 5)

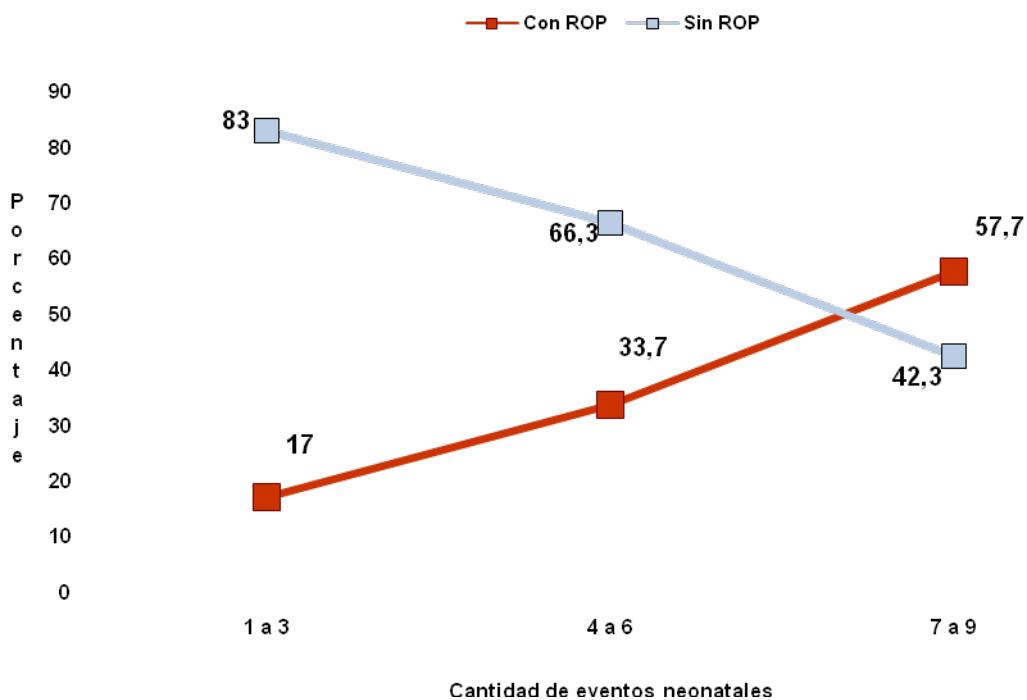
Tabla 5 Recién nacidos con eventos neonatales según cantidad y presencia de ROP.

Cantidad de eventos neonatales	Recién nacidos con eventos neonatales			Prueba del Chi-cuadrado
	Con ROP n = 64	Sin ROP n = 171	Total n = 235	
1 a 3 %	17.0	83.0	100.0	X ² = 20.356; p <0.0001 DES
4 a 6 %	33.7	66.3	100.0	
7 a 9 %	57.7	42.3	100.0	

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.

Al aplicar la prueba Chi-cuadrado de tendencia, se observaron diferencias significativas. La proporción de RN con ROP según las tres categorías de agrupamiento de eventos neonatales presentó una tendencia lineal sumamente significativa. Se aprecia claramente como la tendencia es presentar a mayor proporción de RN con ROP más cantidad de eventos neonatales, mientras que la tendencia en los que no presentaron ROP es disminuir la proporción a medida que se incrementa la cantidad de eventos (Gráfico 1)

Gráfico 1
Recién nacidos con eventos neonatales según cantidad de eventos neonatales y presencia de ROP



Otro aspecto de interés en el estudio fue analizar los eventos neonatales individualmente (Tabla 6)

De los nueve eventos neonatales considerados en el estudio, cuatro, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los RN con y sin ROP. Ellos fueron la presencia de SDR, la administración de esteroides, la administración de oxígeno y la presencia de infecciones.

El SDR se presentó en la mayoría de los RN de ambos grupos (69.3%) la administración de oxígeno en alrededor del 85% en ambos grupos; las infecciones y la administración de esteroides sobre el 34% y 39% respectivamente. Los cuatro eventos neonatales tuvieron una proporción algo mayor en los RN con ROP.

Los dos eventos que presentaron diferencias sumamente significativas ($p < 0.0001$) fueron la presencia de apnea severa y HI.

Se cuantificó el riesgo de presentar ROP ante la presencia individual de cada uno. El RN con apnea severa tuvo 3.7 veces más riesgo de presentar ROP (OR = 3.675; IC95%: 1.9 – 6.9) que el que no la presentó y el RN con HI tuvo también 3.7 veces más riesgo de presentar ROP (OR = 3.701; IC95%: 1.9 – 6.9) que el que no la presentó.

Tres eventos presentaron diferencias muy significativas ($p < 0.01$), la administración de surfactante, las transfusiones sanguíneas y la ventilación mecánica. En los tres también se calculó el riesgo individual del RN de padecer ROP en su presencia.

- Surfactante: 2.4 veces (OR = 2.370; IC95%:1.2 - 4.5)
- Transfusiones Sanguíneas: 2.3 veces, (OR = 2.279; IC95%:1.2 – 4.4)
- Ventilación Mecánica: 2.1 veces; (OR = 2.070; IC95%:1.2 – 3.7)

Tabla 6 Recién nacidos según eventos neonatales y presencia de ROP.

Eventos neonatales	Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado	
	Con ROP n = 65	Sin ROP n = 179	Total n = 244		
Administración de:					
Esteroides	%	43.1	31.2	34.4	$X^2 = 2.438$; p > 0.05 DNES
Surfactante	%	32.3	16.7	20.9	$X^2 = 6.064$; p < 0.01 DES
Transfusiones	%	32.3	17.3	21.3	$X^2 = 5.526$; p < 0.01 DES
Oxígeno	%	90.8	81.6	84.0	$X^2 = 2.362$; p > 0.05 DNES
Ventilación Mecánica	%	52.3	34.6	39.3	$X^2 = 5.521$; p < 0.01 DES
Presencia de:					
SDR	%	70.8	68.7	69.3	$X^2 = 0.022$; p > 0.05 DNES
Apnea Severa	%	41.5	16.2	22.9	$X^2 = 15.908$; p < 0.0001 DES
HI	%	44.6	17.9	25.0	$X^2 = 16.784$; p < 0.0001 DES
Infecciones	%	47.7	35.7	38.9	$X^2 = 2.378$; p > 0.05 DNES

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa

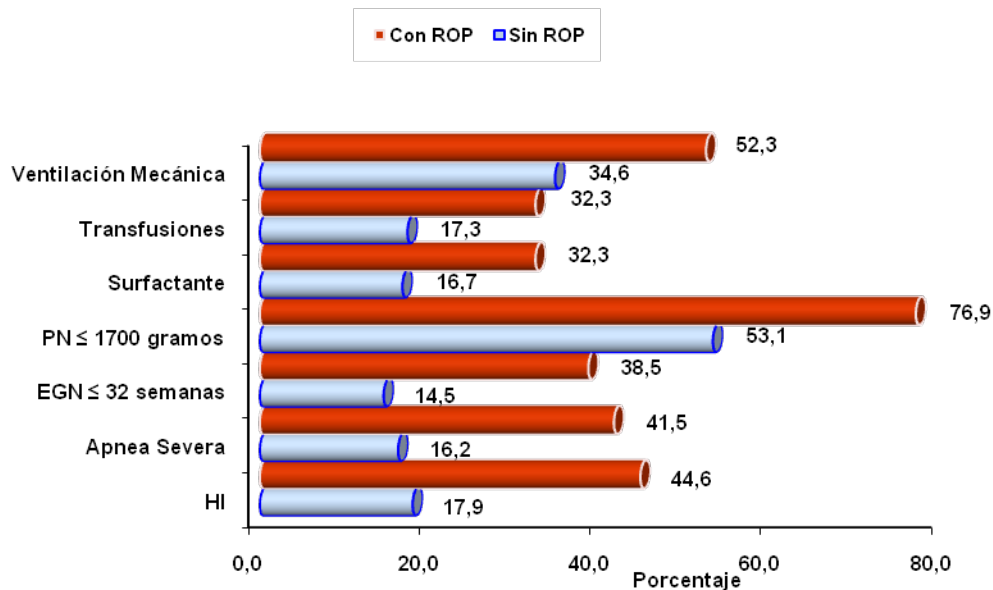
De los eventos neonatales, se encontraron 5 con riesgo evidente para la ROP. Se agregó a este resultado lo analizado con el PN y la EGN obteniéndose un total de 7 factores con riesgo significativo probado en este estudio. Se ordenaron por magnitud del riesgo:

- HI (3.7 veces)
- Apnea Severa (3.7 veces)
- EGN \leq 32 semanas (3.7 veces)
- PN \leq 1700 gramos (2.9 veces)
- Administración de Surfactante (2.4 veces)
- Transfusiones Sanguíneas (2.3 veces)

- Ventilación mecánica (2.1 veces)

La mayoría de los factores con riesgo significativo probado en este estudio, con diferencias significativas entre los dos grupos y analizados individualmente, afectaron una proporción menor del 50% de los RN con ROP. Solamente el PN igual ó inferior a 1700 gramos y la ventilación mecánica tuvieron valores superiores. (Gráfico 2)

Gráfico 2
Factores con riesgo significativo de ROP encontrados en el estudio realizado.



Con vistas a hacer un análisis multifactorial se hicieron determinadas combinaciones de factores comparando los dos grupos de estudio (Tabla 7)

Tabla 7 Recién nacidos según combinaciones de factores en presencia de ROP.

Combinaciones de factores	Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado y cálculo de la magnitud del riesgo por el OR
	Con ROP n = 65	Sin ROP n = 179	Total n = 244	
PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas + Apnea Severa+ HI+ Surfactante. + Transfusiones + Ventilación Mecánica (4 ó más) %	46.2	12.3	21.3	X ² = 30.619; p < 0.0001 DES OR= 6.117; IC95%: 3.2–11.8
PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas + Apnea Severa + HI (3 ó más) %	43.4	11.2	19.7	X ² = 28.729; p < 0.0001 DES OR= 6.016; IC95%: 3.1–11.8
PN ≤ 1700 gramos+ EGN ≤ 32 semanas + Apnea Severa+ HI (2 ó más) %	60.0	25.1	34.4	X ² = 24.149 ; p < 0.0001 DES OR= 4.467 ; IC95%: 2.5–8.1
PN ≤ 1700 gramos+ EGN ≤ 32 semanas + Apnea Severa + HI + Surfactante +Transfusiones +Ventilación Mecánica (3 ó más) %	60.0	25.1	34.4	X ² = 24.149; p < 0.0001 DES OR= 4.467; IC95%: 2.4–8.1
PN ≤ 1700gramos + EGN ≤ 32 semanas + eventos neonatales menos SDR (5 ó más) %	56.9	25.1	33.6	X ² = 20.188; p < 0.0001 DES OR= 3.935; IC95%: 2.2–7.1
Apnea Severa+ HI %	30.8	7.8	13.9	X ² = 19.069; p < 0.0001 DES OR= 5.238; IC95%: 2.4–11.2
PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas %	35.3	11.2	17.6	X ² = 17.623; p < 0.0001 DES OR= 4.354; IC95%: 2.2 – 8.7
PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas+ eventos neonatales menos SDR (4 ó más) %	66.2	36.8	43.4	X ² = 15.379; p < 0.0001 DES OR= 3.346; IC95%: 1.8–6.1
PN ≤ 1700 gramos y/o EGN ≤ 32 semanas %	80.0	56.4	62.7	X ² = 10.347; p < 0.001 DES OR= 3.089; IC95%: 1.6 – 6.1
PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas+ eventos neonatales menos SDR (3 ó más) %	75.4	52.5	58.6	X ² = 9.360; p < 0.005 DES OR= 2.769; IC95%: 1.5–5.2
PN ≤ 1700 gramos y/o EGN ≤ 32 s y/o Apnea Severa y/o HI %	81.5	62.6	67.6	X ² = 6.994; p < 0.005 DES OR= 2.642; IC95%: 1.3 – 5.3

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.

En todas las combinaciones que se analizaron se incrementó el valor del estadígrafo Chi-cuadrado denotando que la diferencia entre los dos grupos se

profundizó más. La probabilidad de cada prueba, fue por lo general $p < 0.0001$, lo que indicó una diferencia sumamente significativa.

Ordenando por la magnitud del riesgo, se obtuvo que los recién nacidos con la combinación especificada tuvieron (X) veces más riesgo de padecer ROP que los que no cumplieron esa condición.

Combinaciones y magnitud del riesgo

1. $PN \leq 1700$ gramos + $EGN \leq 32$ semanas + Apnea Severa + HI + Surfactante + Transfusión + Ventilación Mecánica (4 ó más) **6.1** veces más riesgo.
2. $PN \leq 1700$ gramos + $EGN \leq 32$ semanas + Apnea Severa + HI (3 ó más) **6.0** veces más riesgo.
3. Apnea Severa + HI **5.2** veces más riesgo.
4. $PN \leq 1700$ gramos + $EGN \leq 32$ semanas + Apnea Severa + HI (2 ó más) **4.5** veces más riesgo.
5. $PN \leq 1700$ + $EGN \leq 32$ + Apnea + HI + Surfactante + Transfusión + Ventilación Mecánica (3 ó más) **4.5** veces más riesgo.
6. $PN \leq 1700$ gramos + $EGN \leq 32$ semanas **4.4** veces más riesgo.
7. $PN \leq 1700$ gramos + $EGN \leq 32$ semanas + los eventos neonatales menos SDR (5 ó más) **3.9** veces más riesgo.
8. $PN \leq 1700$ gramos + $EGN \leq 32$ semanas + los eventos neonatales menos SDR (4 ó más) **3.3** veces más riesgo.
9. $Peso \leq 1700$ gramos y/o $Edad \leq 32$ semanas **3.1** veces más riesgo.

10. $PN \leq 1700 + EGN \leq 32 +$ los eventos neonatales menos SDR (3 ó más) **2.8** veces más riesgo.

11. $PN \leq 1700$ y/o $EGN \leq 32$ semanas y/o Apnea y/o HI **2.6** veces más riesgo.

La combinación que más riesgo dio para el RN incluido en el estudio de padecer ROP fue aquella donde se combinaron al menos 4 ó más de los siguientes factores:

- PN menor o igual 1700 gramos
- EGN menor o igual a 32 semanas
- Apnea severa
- HI
- Surfactante
- Transfusión sanguínea
- Ventilación mecánica

Estos son los mismos factores con riesgo significativo demostrado en su análisis individual.

Otra combinación con mucho riesgo fue la de 3 ó más factores de los cuatro siguientes: PN menor o igual 1700 gramos; EGN menor o igual a 32 semanas, apnea severa y HI. Es decir, los cuatro factores con más significación estadística individualmente.

Le siguió en orden la combinación de apnea severa y HI, los dos eventos neonatales con mayor significación estadística.

Las otras tres combinaciones que siguen incluyeron los siete factores con riesgo significativo ya mencionados. La magnitud del riesgo fue como mínimo de 4.4 veces.

A partir de la combinación 7 el riesgo estuvo por debajo de 4 veces. La combinación 7, 8 y 10 incluyeron todos los eventos neonatales excepto el SDR ya que no se encontró significación estadística de este evento entre los dos grupos de estudio.

Analizando estos resultados llamó la atención que la diferenciación entre los dos grupos, tanto medido por el valor del Chi-cuadrado como por la magnitud del riesgo se centraron en la EGN menor o igual a 32 semanas, PN menor o igual a 1700 gramos y la presencia de apnea severa y de HI.

Partiendo de la combinación de esos cuatro factores se dividieron los RN con ROP y sin ROP en cuatro subgrupos precisándose la cantidad de eventos neonatales promedio que presentó cada uno (Tabla 8)

Tabla 8 Recién nacidos según presencia o ausencia de algunos factores con riesgo significativo y presencia de ROP.

Recién nacidos

Presencia o ausencia de algunos factores con riesgo significativo y estadígrafos calculados	Con ROP n = 65	Sin ROP n = 179	Total n = 244	Prueba t
PN ≤ 1700 gramos y/o EGN ≤ 32 semanas y/o Apnea Severa y/o HI. Eventos neonatales	n = 53 (81.5%)	n = 112 (62.6%)	n = 165	
Promedio	4.9	3.4		t = 3.948; p < 0.0005
Desv. Estándar	2.38	2.15		DES
PN > 1700 gramos y/o EGN > 32 semanas y/o No Apnea Severa y/o No HI Eventos neonatales	n = 12 (18.5%)	n = 67 (37.4%)	n = 79	
Promedio	2.9	2.9		t = 0.162; p > 0.05
Desv. Estándar	0.90	1.4		DNES
PN ≤ 1700 gramos y/o EGN ≤ 32 semanas Eventos neonatales	n = 52 (80.0%)	n = 101 (56.4%)	n = 153	
Promedio	4.9	3.2		t = 4.350; p < 0.00005
Desv. Estándar	2.4	2.1		DES
PN > 1700 gramos y/o EGN > 32 semanas Eventos neonatales	n = 13 (20.0%)	n = 78 (43.6%)	n = 91	
Promedio	3.2	3.2		t = -0.166; p > 0.05
Desv. Estándar	1.2	1.7		DNES

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

En la combinación de los factores PN menor o igual a 1700 gramos, EGN menor o igual a 32 semanas, apnea severa y HI la proporción de RN con ROP fue del 81.5% y en la combinación PN menor o igual a 1700 gramos y EGN menor o igual a 32 semanas del 80%.

Al agrupar los RN dentro de cada grupo principal (Con ROP y Sin ROP) por la presencia o ausencia de los cuatro factores ya mencionados (PN menor o igual a 1700 gramos, EGN menor o igual a 32 semanas, apnea severa y HI) y comparar

la cantidad promedio de eventos neonatales, se encontraron diferencias sumamente significativas.

En los subgrupos donde estaban presentes los cuatro factores o sólo el PN menor o igual a 1700 gramos y EGN menor o igual a 32 semanas, la cantidad promedio de eventos neonatales fue 4.9 en cada uno para los que padecieron ROP; en los que no la padecieron el promedio fue 3.4 y 3.2.

Sin embargo, no hubo diferencia alguna en la cantidad promedio de eventos neonatales cuando estuvieron ausentes esos factores con riesgo significativo. Esto sucede con los cuatro factores y con el PN y la EGN solamente.

Los RN prematuros con ROP o no, que presentaron PN superior a los 1700 gramos, EGN de más de 32 semanas, sin apnea severa y sin HI no tuvieron diferencias en cuanto a la cantidad de eventos neonatales.

Con vistas a precisar estos aspectos se analizaron los factores de riesgo por los subgrupos realizados (Tablas 9, 10, 11, 12)

Los RN con ROP presentaron diferencias significativas con los que no la tuvieron y se confirmó el mayor riesgo de presentar ROP en presencia de EGN menor o igual a 32 semanas, administración de surfactante, transfusiones sanguíneas y ventilación mecánica así como en presencia de apnea severa y HI. Al ser el PN menor o igual a 1700 gramos, el criterio con mayor número de casos en los dos

grupos de estudio, la diferencia que se observó entre ellos no fue significativa (Tabla 9)

En el siguiente análisis se excluyeron el PN menor o igual a 1700 gramos, la EGN menor o igual a 32 semanas, la apnea severa y la HI (ninguno de estos RN los presentaron) para precisar la influencia de los otros factores en ausencia de estos. Los resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos cuando estuvieron ausentes los cuatro factores ya señalados con anterioridad (Tabla 10)

Tabla 9 Recién nacidos con Peso \leq 1700 gramos y/o Edad Gestacional \leq 32 semanas y/o con Apnea Severa y/o Hemorragia Intraventricular según presencia de ROP.

Factores	Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado y cálculo de la magnitud del riesgo por el OR
	Con ROP n = 53	Sin ROP n = 112	Total n = 165	
PN \leq 1700 gramos	% 94.3	84.8	87.8	$X^2 = 2.231$; $p > 0.05$ DNES
EGN \leq 32 semanas	% 47.2	23.2	30.9	$X^2 = 8.578$; $p < 0.005$ DES OR = 2.953; IC95%: 1.5-5.9
Administración de:				
Esteroides	% 41.5	29.5	33.3	$X^2 = 1.838$; $p > 0.05$ DNES
Surfactante	% 39.6	18.7	25.4	$X^2 = 7.197$; $p < 0.005$ DES

					OR = 2.844; IC95%: 1.4-5.9
Transfusiones	%	39.6	19.6	28.1	X ² = 6.452; p < 0.01 DES OR = 2.685; IC95%: 1.3-5.2
Oxígeno	%	90.6	78.6	82.4	X ² = 2.793; p < 0.05 DES No riesgo significativo
Ventilación Mecánica	%	58.5	40.2	46.1	X ² = 4.147; p < 0.05 DES OR = 2.098; IC95%: 1.1-4.1
Presencia de:					
SDR	%	66.0	60.7	62.4	X ² = 0.2373; p > 0.05 DNES
Apnea Severa	%	50.9	25.9	33.9	X ² = 8.893; p < 0.005 DES OR = 2.972; IC95%: 1.5-5.9
HI	%	54.7	28.6	36.9	X ² = 9.462; p < 0.005 DES OR = 3.021; IC95%: 1.5-5.9
Infecciones	%	50.9	38.4	42.4	X ² = 1.835; p > 0.05 DNES

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

Tabla 10 Recién nacidos con Peso > 1700 gramos y/o Edad Gestacional > 32 semanas y/o sin Apnea Severa y/o Hemorragia Intraventricular según presencia de ROP.

Eventos neonatales	Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado y cálculo de la magnitud del riesgo por el OR	
	Con ROP n = 12	Sin ROP n = 67	Total n = 79		
Administración de:					
Esteroides	%	50.5	34.3	36.7	X ² = 0.050; p > 0.05 DNES
Surfactante	%	0.0	13.4	11.4	X ² = 0.7318; p > 0.05 DNES
Transfusiones	%	0.0	13.4	11.4	X ² = 0.7318; p > 0.05 DNES
Oxígeno	%	91.7	86.6	87.3	X ² = 0.0003; p > 0.05 DNES
Ventilación Mecánica	%	25.0	25.3	25.3	X ² = 0.0007; p > 0.05 DNES

Presencia de:					
SDR	%	91.7	82.1	83.5	$X^2 = 0.1610$; $p > 0.05$ DNES
Infecciones	%	33.3	31.3	31.6	$X^2 = 0.0186$; $p > 0.05$ DNES

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

La tabla 11 muestra resultados muy similares a los de la tabla 9, el análisis que se realizó en aquella tabla es válido para esta.

Lo mismo se aprecia en la tabla 12 cuyos resultados se asemejan a los de la tabla 10, siendo válido el análisis que en ella se realizó.

Tabla 11 Recién nacidos con Peso \leq 1700 gramos y/o Edad Gestacional \leq 32 semanas según presencia de ROP.

Factores		Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado y cálculo de la magnitud del riesgo por el OR
		Con ROP n = 52	Sin ROP n = 101	Total n = 153	
PN \leq 1700 g	%	96.1	94.1	94.8	$X^2 = 0.0282$; $p > 0.05$ DNES
EGN \leq 32 semanas	%	48.1	25.7	33.3	$X^2 = 6.733$; $p < 0.005$ DES OR = 2.671; IC95%: 1.3-5.4
Administración de:					
Esteroides	%	42.3	32.7	35.9	$X^2 = 0.9970$; $p > 0.05$ DNES
Surfactante	%	40.4	18.8	26.1	$X^2 = 7.194$; $p < 0.005$ DES OR = 2.924; IC95%: 1.4-6.2
Transfusiones	%	38.5	17.8	24.8	$X^2 = 6.767$; $p < 0.005$ DES OR = 2.882; IC95%: 1.4-6.1

Oxígeno	%	90.4	76.2	81.0	$X^2 = 3.599$; $p < 0.05$ DES No riesgo significativo
Ventilación Mecánica	%	57.9	33.7	41.8	$X^2 = 7.188$; $p < 0.005$ DES OR = 2.687; IC95%: 1.3-5.3
Presencia de:					
SDR	%	65.4	58.4	60.8	$X^2 = 0.4376$; $p > 0.05$ DNES
Apnea Severa	%	50.0	19.8	30.1	$X^2 = 13.486$; $p < 0.0001$ DES OR = 4.050; IC95%: 1.9-8.4
HI	%	55.8	27.7	37.2	$X^2 = 10.383$; $p < 0.001$ DES OR = 3.287; IC95%: 1.6-6.6
Infecciones	%	50.0	33.7	39.2	$X^2 = 3.189$; $p < 0.05$ DES No riesgo significativo

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

Tabla 12 Recién nacidos con Peso > 1700 gramos y/o Edad Gestacional > 32 semanas según presencia de ROP.

Eventos neonatales	Recién nacidos			Prueba del Chi-cuadrado y cálculo de la magnitud del riesgo por el OR	
	Con ROP n = 13	Sin ROP n = 78	Total n = 91		
Administración de:					
Esteroides	%	46.1	29.1	31.9	$X^2 = 0.7613$; $p > 0.05$ DNES
Surfactante	%	0.0	14.1	12.1	$X^2 = 0.9695$; $p > 0.05$ DNES
Transfusiones	%	7.7	16.7	15.4	$X^2 = 0.1723$; $p > 0.05$ DNES
Oxígeno	%	92.3	88.5	89.0	$X^2 = 0.1685$; $p > 0.05$ DNES
Ventilación Mecánica	%	33.3	35.9	35.2	$X^2 = 0.0020$; $p > 0.05$ DNES
Presencia de:					

SDR	%	92.3	82.1	83.5	$X^2 = 0.2694$; $p > 0.05$ DNES
Apnea Severa	%	7.7	11.5	10.9	$X^2 = 0.1685$; $p > 0.05$ DNES
HI	%	0.0	5.1	4.4	$X^2 = 0.0.109$; $p > 0.05$ DNES
Infecciones	%	38.5	38.1	38.5	$X^2 = 0.000$; $p > 0.05$ DNES

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

Para el análisis de los factores según la severidad de las lesiones retinianas, el tamaño de la muestra, al dividirse por estadios, resultó pequeño e insuficiente para determinar significación estadística en las evidentes diferencias observadas en algunos de los factores analizados.

Primeramente se analizaron el PN y la EGN según los estadios de la enfermedad (Tabla 13)

Se observó que los pacientes con estadio 3 tuvieron todos un PN menor o igual a 1700 gramos y los otros dos estadios presentaron proporciones menores. Por la prueba del Chi-cuadrado no hubo diferencias estadísticamente significativas.

La diferencia significativa se demostró por el ANOVA donde el PN promedio de los que presentaron estadio 3 (1260 gramos) fue significativamente menor que los que presentaron estadio 1 (1506 gramos) en unos 246 gramos.

La proporción de RN con EGN menor o igual a 32 semanas fue mucho mayor en el estadio 3, no obstante, no se probó diferencia estadísticamente significativa por la prueba del Chi-cuadrado.

Los valores medios de la EGN sí demostraron diferencias estadísticamente significativas (por ANOVA) siendo la EGN significativamente menor en el estadio 3 (31.5%) que en el 1 (32.9%) y en el 2 (33.6%) en 1.4 y 2.1 semanas respectivamente

Tabla 13 Recién nacidos con ROP según peso y edad gestacional al nacer según severidad de la ROP.

Factores	Estadios			Prueba ANOVA y prueba t para medias y Prueba de Chi-cuadrado	
	1 (n =47)	2 (n = 7)	3 (n = 11)		
PN (gramos)					
≤ 1700	%	74.5	57.2	100.0	X ² = 5.000; p > 0.05 DNES
>1700	%	25.5	42.8	-	
PN promedio		1506.2	1625.7	1260.0	ANOVA: F = 3.878; p < 0.05 DES Estadio 1 y 3: t=2.281; p < 0.01 DES Estadio 1 y 2 y Estadio 2 y 3 DNES
Desviación Estándar		296.43	419.91	244.50	
EGN (semanas)					

≤ 32	%	36.2	14.3	63.6	$X^2 = 4.778; p > 0.05$ DNES
> 32	%	63.8	85.7	36.4	
EGN promedio		32.9	33.6	31.5	ANOVA: $F = 4.509; p < 0.05$ DES
Desviación Estándar		1.61	0.98	2.07	Estadio1y 3: $t = 2.192; p < 0.015$ DES Estadio2y 3: $t = 2.923; p < 0.015$ DES Estadio 1 y 2 DNES

Nota: DES = Diferencia estadísticamente significativa.
DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

Seguidamente se analizaron las categorías de cantidad de eventos neonatales, agrupados en 0 a 3 y 4 a 9 para poder realizar la prueba del Chi-cuadrado (Tabla 14)

El resultado de este análisis no fue estadísticamente significativo aunque el 81.8% de los RN con estadio 3 tuvieron 4 o más eventos.

Los que desarrollaron los estadios 1 y 2, sólo el 59 y el 71% respectivamente tuvieron 4 o más eventos. La cantidad de eventos neonatales tuvo un promedio de 5.4 en RN con estadio 3, 5.1 en estadio 2 y 4.2 en estadio 1. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

Tabla 14 Recién nacidos con ROP según cantidad de eventos neonatales y estadios.

Cantidad de eventos neonatales	Estadios			Prueba ANOVA y prueba t para medias y Prueba de Chi-cuadrado
	1 (n =47)	2 (n = 7)	3 (n = 11)	

0 a 3	%	40.4	28.6	18.2	
4 a 6	%	40.4	28.6	54.5	$X^2 = 3.680$; $p > 0.05$ DNES
7 a 9	%	19.2	42.8	27.3	
Media		4.28	5.14	5.45	ANOVA: $F = 1.375$; $p > 0.05$ DNES
Desviación Estándar		2.28	2.67	2.34	

Nota: DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

La administración de surfactante, transfusiones y ventilación mecánica y la presencia de HI, factores con riesgo significativo para la ROP en este estudio, tuvieron mayores proporciones en los que presentaron estadio 3. Lo mismo se observa en la administración de oxígeno. No obstante, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas. La apnea severa, un factor con riesgo significativo probado en este estudio, se comportó similar en los tres estadios (Tabla 15)

Tabla 15 Recién nacidos con ROP según eventos neonatales y estadios.

Eventos neonatales		Estadios			Prueba de Chi-cuadrado
		1 (n =47)	2 (n = 7)	3 (n =11)	
Administración de:					
Esteroides	%	46.8	42.8	27.3	$X^2 = 1.388$; $p > 0.05$ DNES
Surfactante	%	25.5	42.8	54.5	$X^2 = 3.830$; $p > 0.05$ DNES
Transfusiones	%	27.6	28.6	54.5	$X^2 = 2.996$; $p > 0.05$ DNES
Oxígeno	%	87.2	100.0	100.0	$X^2 = 2.532$; $p > 0.05$ DNES
Ventilación Mecánica	%	48.9	42.8	72.7	$X^2 = 2.303$; $p > 0.05$ DNES
Presencia de:					

SDR	%	72.3	71.4	63.6	$X^2 = 0.328$; $p > 0.05$ DNES
Apnea Severa	%	38.3	57.1	45.5	$X^2 = 0.975$; $p > 0.05$ DNES
HI	%	38.3	57.1	63.6	$X^2 = 2.814$; $p > 0.05$ DNES
Infecciones	%	42.5	71.4	54.5	$X^2 = 2.286$; $p > 0.05$ DNES

Nota: DNES = Diferencia NO estadísticamente significativa.

A determinarse que el PN menor o igual a 1700 gramos, la EGN menor o igual a 32 semanas y la ventilación mecánica son factores con riesgo significativo para el desarrollo de la ROP queda demostrada la hipótesis planteada aunque se incluyen otros factores, es decir, apnea severa, transfusiones sanguíneas, administración de surfactante y HI. Así mismo el PN menor o igual a 1700 gramos y la EGN menor o igual a 32 semanas están entre los cuatro factores más relevantes.

El método del valor predictivo se aplicó a los factores donde se encontró significación estadística tanto en forma individual como en combinación con otros. Se utilizó como estándar de oro para clasificar a los RN con o sin ROP, el diagnóstico de la enfermedad por oftalmoscopia indirecta (Tablas 16 y 17)

En ningún factor, tanto individualmente como combinado con otros, se observó un resultado relevante en el binomio sensibilidad – especificidad, que es lo óptimo que se busca con este proceder estadístico.

En el análisis individual de los factores se observó que la mayor sensibilidad se obtuvo con el PN menor o igual a 1700 gramo y la mayor especificidad con EGN \leq 32 semanas, surfactante, transfusión, apnea severa y HI (Tablas 16)

Tabla 16 Método del Valor Predictivo. Aplicación a los factores con riesgo significativo individualmente. Estándar de Oro, diagnóstico de ROP por Oftalmoscopia Indirecta.

Factores con riesgo significativo	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
PN \leq 1700 gramos	0.77	0.47	0.34	0.84
EGN \leq 32 semanas	0.38	0.85	0.49	0.79
Surfactante	0.32	0.83	0.41	0.77
Transfusión	0.32	0.83	0.40	0.77
Ventilación mecánica	0.52	0.65	0.35	0.79
Apnea severa	0.42	0.83	0.48	0.79
HI	0.45	0.82	0.48	0.80

En el análisis de las combinaciones de factores, se observó un resultado adecuado en el binomio sensibilidad – especificidad en tres de ellas lo que indica una posible predicción de esta enfermedad en su presencia.

Esas combinaciones de factores fueron las siguientes:

- PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + Eventos neonatales menos SDR (4 ó más)
- PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + Apnea Severa + HI (2 ó más)
- PN \leq 1700 + EGN \leq 32 semanas + Apnea Severa + HI + Surfactante + Transfusión + Ventilación Mecánica (3 ó más)

Los cuatro factores, a los cuales se ha hecho mención con anterioridad como los más significativos se encuentran incluidos en ellos.

En el análisis de la sensibilidad y especificidad por separado, la mayor sensibilidad se obtuvo en la combinación de los cuatro factores ya mencionados como los más significativos: PN menor o igual a 1700 gramos, EGN \leq 32 semanas, apnea severa y HI. Le sigue la combinación de PN menor o igual a 1700 gramos con EGN menor o igual a 32 semanas. Analizando la especificidad se observa que esos cuatro factores son relevantes. La combinación de apnea severa y HI mostró la mayor especificidad (Tabla 17)

Tabla 17 Método del Valor Predictivo. Aplicación a combinaciones de factores con riesgo significativo. Estándar de Oro, diagnóstico de ROP por Oftalmoscopia Indirecta.

Combinaciones de factores con riesgo significativo	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + Apnea Severa + HI + Surfactante + Transfusiones + Ventilación Mecánica (4 ó más)	0.46	0.87	0.58	0.82
PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + Apnea Severa + HI (3 ó más)	0.43	0.89	0.58	0.81
PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + Apnea Severa + HI (2 ó más)	0.60	0.75	0.46	0.84
PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + Apnea Severa + HI + Surfactante + Transfusiones + Ventilación Mecánica (3 ó más)	0.60	0.75	0.46	0.84
PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas + los eventos neonatales menos SDR (5 ó más)	0.56	0.75	0.45	0.83
Apnea Severa + HI	0.31	0.92	0.59	0.79
PN \leq 1700 gramos + EGN \leq 32 semanas	0.35	0.89	0.53	0.79

PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas + los eventos neonatales menos SDR (4 ó más)	0.66	0.63	0.40	0.82
PN ≤ 1700 gramos y/o EGN ≤ 32 semanas	0.80	0.44	0.34	0.86
PN ≤ 1700 gramos + EGN ≤ 32 semanas + los eventos neonatales menos SDR (3 ó más)	0.75	0.47	0.34	0.84
PN ≤ 1700 gramos y/o EGN ≤ 32 semanas y/o Apnea Severa y/o HI	0.82	0.37	0.32	0.85

3.2 Discusión

El alto desarrollo alcanzado en el campo de la neonatología permite la supervivencia de niños muy inmaduros y por tanto un aumento en los casos de ROP.

El bajo PN, la corta EGN y otros factores como los eventos neonatales a los que pueden estar expuestos los RN prematuros juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad que constituye la primera causa de ceguera infantil en muchos países del mundo.

En cuanto a incidencia, las comparaciones entre los diferentes estudios muchas veces no son válidas si tenemos en cuenta que los diseños y criterios de inclusión

son muy variados. Unos autores incluyen prematuros con menor PN y EGN^{21, 94-96} mientras otros amplían sus criterios^{97, 98}.

Estos datos de incidencia también varían según las características de la población estudiada, aumentando proporcionalmente con el grado de inmadurez y las tasas de supervivencia lo que a su vez está relacionado con el grado de desarrollo socio económico de cada región y el acceso a los servicios médicos como se ha explicado anteriormente.

La incidencia general de ROP encontrada en este estudio fue similar a la obtenida en Brasil, por Fortes y colaboradores; de los prematuros con PN menor o igual a 1500 gramos y EGN menor o igual a 32 semanas, el 23.8% desarrolló algún grado de la enfermedad⁹⁴. En otro estudio, con los iguales criterios de pesquisa, este mismo autor obtuvo una incidencia de 30.8%⁹⁵.

En Irán, al examinar todos los prematuros menores de 37 semanas, se obtuvo una incidencia de 34.5%⁹⁷. En la India se examinaron prematuros menores de 1500 gramos y peso menor o igual a 32 semanas y se obtuvo una incidencia de 22.3%⁹⁹.

Otros autores que siguieron los criterios establecidos por el Real colegio de oftalmólogos británicos (menos de 1500 gramos y menos de 32 semanas) reportaron cifras de 29,2%⁹⁶.

Yin y colaboradores estudiaron RN prematuros con PN menor de 2000 gramos y EGN menor de 34 semanas (en un hospital de Beijing) y tuvieron una incidencia de 17,3%⁹⁸.

En un estudio realizado en Corea que incluyó prematuros con PN menor o igual a 1000 gramos, EGN menor o igual a 28 semanas y otros prematuros que independientemente del PN y EGN tuvieran algún evento neonatal considerado de riesgo; la incidencia fue de 20,7%¹⁹.

En el estudio ETROP la incidencia fue de 68% pero se estudiaron RN prematuros con PN menor de 1251 gramos en 26 hospitales de los Estados Unidos⁷², sin embargo en un solo hospital de Perú y de Chile, entre los prematuros menores de 1500 gramos la incidencia de ROP fue de 70.6%⁷⁰ y 71,2%¹⁰⁰.

En Cuba se realizó un trabajo en la provincia Las Tunas⁹³ y la incidencia fue 0,10%, cifra muy baja comparada con los resultados de este estudio a pesar de la similitud en los criterios de inclusión. Este dato se obtuvo a partir del total de nacidos vivos y no del total de RN con riesgo.

Un estudio realizado en un hospital del municipio San Antonio de los Baños de la provincia La Habana⁹² arrojó resultados similares a los encontrados en este trabajo con una incidencia de 24,2%.

En un estudio realizado por Ved y colaboradores¹⁰¹ la mayoría de los RN que desarrollaron ROP también la presentaron en forma bilateral aunque las lesiones se presentaron de forma asimétrica, predominando la zona 2 y el estadio 2 de ROP.

Haines y colaboradores estudiaron RN con estadio 3 de ROP, en el 85% de los ojos las lesiones se localizaban en zona 2, el 11% en zona 3 y sólo el 4% en zona 1¹⁰².

Diferentes autores reportaron un predominio del estadio 1 con una evidente disminución de los casos en los siguientes estadios^{92, 93, 100, 103,104}, sin embargo, para Ho y colaboradores¹⁰⁵ el comportamiento según estadios fue diferente, predominó el estadio 3.

La asociación del sexo con el desarrollo de la ROP no se ha demostrado claramente, algunos autores obtuvieron resultados similares para ambos sexos^{101, 103, 106,107} lo que coincide con los resultados de este trabajo. No obstante, para otros autores la ROP fue más frecuente en el sexo masculino^{87, 108}.

Otro estudio encontró asociación de la ROP severa con el sexo masculino y demostró el papel de este como factor predictivo de severidad¹⁰⁹.

Sola y colaboradores consideran el sexo masculino un factor de riesgo asociado a la ROP⁸ favoreciendo el criterio de que factores genéticos están involucrados en su aparición.

Aunque los factores con mayor riesgo para el desarrollo de la ROP pueden no ser los mismos en los diferentes estudios, hay algo que sin lugar a dudas se confirma y es el carácter multifactorial del riesgo de la enfermedad.

En este estudio igual que en reportes anteriores se ha podido demostrar cuán importante resultan el bajo PN y la corta EGN para el desarrollo de la ROP, determinándose que el riesgo aumenta considerablemente en la medida que estos son menores^{21, 23,94-96, 100, 101, 108,110}.

En el estudio CRYO-ROP el 90% de los RN con PN menor de 750 gramos y el 83,4% de los que nacieron con 27 o menos semanas desarrollaron ROP. Estos valores fueron disminuyendo en la medida que aumentaban el PN y la EGN³⁸.

Los valores promedio de PN y EGN varían de un estudio a otro y como se ha explicado, los criterios de inclusión se establecen teniendo en cuenta las particularidades de cada país.

Los estudios demuestran que los valores promedio del PN y EGN de los que desarrollan ROP en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá son aproximadamente de 750gramos y 25 semanas respectivamente, mucho menores que los de este estudio^{3, 102,111} Así mismo, Pulzer y sus colaboradores encontraron en Alemania un PN medio de 668 gramos y EGN media de 24 semanas¹¹².

En un trabajo realizado en España se obtuvo un PN medio de 1178,38 gramos y una EGN media de 30,38 semanas en los RN que desarrollaron ROP¹¹³.

En la India, estos valores fueron de 1296,2 gramos y 31,3 semanas¹⁰¹, en Arabia Saudita 1325,7 gramos y 30,2 semanas¹¹⁴, en China 1432 gramos y 29.8 semanas¹¹⁵.

Otro estudio reportó PN medio de 1254.5 gramos y EGN de 29.6 semanas¹¹⁶, resultados estos, muy similares a los de este estudio.

Como en otros estudios realizados en países de mediano desarrollo^{9, 20, 114,116} se evidencia que la enfermedad también se desarrolla en RN menos inmaduros, incluso ROP severa¹¹⁵.

En esos casos es posible que otros factores, incluso de tipo social jueguen un papel relevante en la aparición de la ROP. Esto sugiere además, que los criterios de pesquiasaje deben revisarse y posiblemente modificarse cada cierto tiempo. Es preciso continuar insistiendo en la necesidad e importancia de un cuidado neonatal meticuloso.

Otros factores lo constituyen los eventos neonatales a los que se exponen los RN prematuros. Teniendo en cuenta los resultados de esta investigación el autor coincide con el criterio de quienes afirman que RN que presentan eventos

neonatales relacionados con la prematuridad tienen mayor probabilidad de desarrollar ROP que los que no los tienen¹¹⁷.

De un estudio a otro varía cuál o cuáles eventos aumentan el riesgo de desarrollar ROP en su presencia, por tanto, de los eventos con riesgo evidente encontrados en este estudio (HI, apnea severa, administración de surfactante, transfusiones sanguíneas y ventilación mecánica) algunos han sido considerados factores significativos y otros no, por los diferentes autores.

La HI ha sido relacionada de forma significativa con la ROP y aumenta la incidencia de la enfermedad según reportes de algunos autores²¹. Watts y colaboradores plantean que la presencia de HI favorece la evolución de la ROP a la forma umbral de la enfermedad⁸¹.

Se ha visto una asociación importante de la apnea severa con la ROP incluso con el empeoramiento de las lesiones retinianas¹¹⁸⁻¹²⁰. Para Kim y colaboradores la apnea severa fue un factor muy relevante y demostraron que los prematuros con ROP que tuvieron una rápida evolución a la forma umbral de la enfermedad, habían sufrido repetidos episodios de apnea severa¹⁹.

En ese mismo estudio se demostró que la administración de surfactante incrementa el riesgo de desarrollar ROP, resultados que coinciden con los de este estudio¹⁹.

En un trabajo realizado por Axer-Siegel y colaboradores no se encuentra asociación de la ROP con el uso del surfactante⁸² y otros plantean que reduce el riesgo de evolución a estadios más avanzados de la enfermedad¹⁰¹.

A propósito del surfactante, los resultados obtenidos en este trabajo pueden estar relacionados con la falta de una respuesta rápida y adecuada frente a los cambios de oxigenación (aumento significativo de la PaO₂) que induce. En este sentido se debe profundizar diseñando nuevas investigaciones.

Algunos autores han obtenido resultados que demuestran la asociación de las transfusiones sanguíneas con la ROP^{103, 114, 118,121}. Dutta y colaboradores plantean que las transfusiones sanguíneas aumentan el riesgo de evolución de la ROP a la forma umbral²⁴. Otros reportes no encuentran relación de la ROP con las transfusiones sanguíneas^{19, 101}.

La ventilación mecánica es un factor muy estudiado y se considera que la exposición prolongada a elevadas presiones de oxígeno se asocia al desarrollo de la ROP^{19, 98, 103,118, 122}.

En este estudio sólo se valoró si el RN estuvo expuesto o no a este factor, en próximas investigaciones sería válido analizar la duración de la ventilación mecánica, las fluctuaciones de la PaO₂ y su efecto en la aparición y evolución de la enfermedad.

Las infecciones tienen para algunos autores, una fuerte influencia en el desarrollo de la ROP^{21, 101,119}, sin embargo para otros, incluyendo el autor de este trabajo, no constituye un factor de riesgo significativo²⁴.

El SDR no constituyó factor de riesgo significativo en un estudio revisado, coincidiendo con los resultados de este trabajo²⁴.

En contraposición a lo observado en este estudio, la administración de esteroides es un factor considerado de riesgo significativo para el desarrollo de la ROP y su severidad, según algunos autores²¹.

Considerando más de un factor de riesgo hay reportes que coinciden con los resultados de este trabajo; en cuanto al bajo PN y la corta EGN ya se había explicado que son considerados los factores de mayor relevancia por muchos autores^{21,94-96}.

El reporte que tiene mayor coincidencia es el que plantea que el bajo PN y la corta EGN, la apnea severa, la administración de surfactante y la ventilación mecánica son los factores con mayor riesgo para desarrollar ROP¹⁹.

También se ha planteado por algunos autores que el bajo PN, la corta EGN y el uso prolongado de oxígeno juegan un papel decisivo en el desarrollo de la enfermedad⁹⁸.

Otros autores encuentran riesgo significativo para el desarrollo de la ROP con el bajo PN, la corta EGN, la apnea severa, la administración de oxígeno en todas sus modalidades y las infecciones¹⁰¹, sin embargo para el autor de este trabajo las modalidades de oxigenación diferentes a ventilación mecánica no son factores de riesgo significativo.

También se ha reportado el muy bajo PN, la HI, las infecciones y el uso de esteroides como factores con riesgo significativo²¹.

Aggarwal y colaboradores plantean que el bajo PN, la corta EGN, la apnea severa, las transfusiones sanguíneas constituyen factores con riesgo significativo aunque también incluyen las infecciones^{118, 119}.

En otro estudio se obtiene mayor riesgo con el bajo PN, corta EGN y transfusiones sanguíneas¹²¹.

Uno trabajo más reciente expone que el bajo PN y la corta EGN al nacer, la ventilación mecánica y las transfusiones sanguíneas son factores de mayor riesgo¹¹⁴.

Se ha planteado que la exposición al oxígeno y las transfusiones sanguíneas incrementan la incidencia de ROP¹⁰³.

Con la existencia de varios factores con riesgo significativo para el desarrollo de ROP (HI, apnea severa, EGN menor o igual a 32 semanas, PN menor o igual a 1700 gramos, administración de surfactante, transfusiones sanguíneas y ventilación mecánica) se confirma el carácter multifactorial de la enfermedad.

No se encontraron estudios que analizaran combinaciones de factores como se hizo en este trabajo por lo que no fue posible realizar comparaciones al respecto.

Los resultados obtenidos en este particular refuerzan el criterio de que la combinación de factores es determinante para la presencia de ROP e incrementa seriamente el riesgo a padecerla, sobre todo las que incluyen algunos de los factores con riesgo significativo probados en este estudio y más importante aún las que incluyen los cuatro factores que dentro de estos, resultaron más ser relevantes: el PN menor o igual a 1700 gramos, la EGN menor o igual a 32 semanas, la apnea severa y la HI.

En ausencia de estos cuatro, la influencia del resto de los factores no parece ser relevante, lo que refuerza el papel de los mismos en la aparición de la enfermedad y abre paso a una interrogante. ¿Es posible que otros factores no incluidos en el estudio hayan influido en el desarrollo de la ROP cuando estos cuatro estuvieron ausentes? Esta cuestión debe ser analizada y tomada como punto de partida para nuevas investigaciones.

Demostrando resultados semejantes a los de este estudio, diferentes autores reportan que los RN con estadio 3 de ROP tienen en su mayoría los menores valores de PN y EGN^{100,113}.

Según otros resultados, el bajo PN si aumenta el riesgo de evolucionar a las formas severas (estadio 3 y peor) pero la EGN no¹⁰¹.

Karna y colaboradores encontraron una asociación importante de la corta EGN, duración de la ventilación y uso postnatal de esteroides con el estadio 3 de ROP²².

Kin y colaboradores encontraron que quienes desarrollaron ROP y evolucionaron al estadio 3 tuvieron episodios más frecuentes de apnea severa¹⁹.

La posible asociación de los factores estudiados con la severidad de la ROP no pudo ser identificada por el pequeño tamaño de la muestra al ser dividida por estadios de la enfermedad, no obstante, las evidentes diferencias encontradas entre los dos grupos de trabajo son motivo para continuar investigando esta cuestión con muestras mayores a la de este estudio.

El PN menor de 1500 gramos fue el factor con valor predictivo encontrado por Rodríguez-Hurtado y Cañizares¹²³, otros autores consideran que el PN menor o igual a 1000 gramos, la HI, las infecciones y la administración de esteroides son factores de riesgo con valor predictivo para el desarrollo de la ROP²¹. Esto coincide con los resultados de este trabajo en sólo dos de los factores; muy bajo

PN y HI pues los dos restantes no se incluyen en los factores con riesgo significativo ni tienen valor predictivo.

Un estudio realizado en Estados Unidos encontró que el SDR y la HI son factores de riesgo que predicen el desarrollo de esta enfermedad²³. Por los resultados, este estudio sólo coincide con la HI.

Otro reporte plantea que el muy bajo PN y la duración de la ventilación son factores predictivos para la ROP umbral además de un factor materno no considerado en este estudio⁹⁶. Aunque el presente trabajo no consideró la duración de la ventilación mecánica y si la exposición a esta, sería válido investigar si la duración es un factor con valor predictivo para la enfermedad.

Este trabajo confirma el papel del PN menor o igual a 1700 gramos, individualmente o combinado con la EGN menor o igual a 32 semanas, la apnea severa y la HI así como la combinación de apnea severa y HI en el desarrollo de la ROP.

Aunque la presencia de estos cuatro factores indica una posible predicción de ROP, el autor considera que se debe profundizar con nuevas investigaciones que aporten mayor información.

Todos los aspectos relacionados con esta enfermedad deben ser estudiados con profundidad, en busca de nuevos conocimientos.

Con el vertiginoso e indetenible desarrollo científico técnico las posibilidades de supervivencia de los RN prematuros aumentan notablemente y por tanto las posibilidades de aparición de ROP, es por eso que estudios relacionados con esta enfermedad deben seguir realizándose para obtener nuevos y valiosos conocimientos que al ser aplicados en la práctica médica permitan incorporar a la sociedad niños más saludables.

CONCLUSIONES

La Retinopatía de la Prematuridad es una enfermedad multifactorial presente en este medio, su incidencia es similar a la de otros países de mediano desarrollo con predominio de las formas menos severas.

Los recién nacidos que la desarrollan tienen peso medio y edad gestacional media al nacer menores que los que no la desarrollan y están expuestos a mayor número de eventos neonatales independientemente del sexo.

El aumento en cantidad de los eventos neonatales favorece el desarrollo de la enfermedad.

Los factores hemorragia intraventricular, apnea severa, edad gestacional al nacer menor o igual a 32 semanas, peso al nacer menor o igual a 1700 gramos, administración de surfactante, transfusiones sanguíneas y ventilación mecánica están asociados al desarrollo de la Retinopatía de la Prematuridad, teniendo los cuatro primeros, mayor relevancia.

Las combinaciones de estos factores aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar la enfermedad.

No se establece asociación de los factores estudiados con la severidad de las lesiones retinianas.

La presencia de peso al nacer menor o igual a 1700 gramos, edad gestacional al nacer menor o igual a 32 semanas, apnea severa y hemorragia intraventricular indica una posible predicción de Retinopatía de la Prematuridad.

RECOMENDACIONES

- Promover nuevos estudios analíticos que fortalezcan las evidencias aquí encontradas y así aumentar el conocimiento de los factores que influyen en el desarrollo de la Retinopatía de la Prematuridad.

- Diseñar estudios que profundicen en las particularidades de cada uno de los factores con riesgo significativo probado en este estudio.
- Valorar la posible inclusión en los criterios de pesquisa del Programa Nacional de Retinopatía de la Prematuridad otros factores que puedan influir en la aparición de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 - The Right to Sight. Bull World Health Organ 2001; 79(3): 227-32.
2. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev 2008; 84: 77-82.

3. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Gram. Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A. Characteristics of infants with severe Retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: Implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115(5): 518-25.
4. Quiroz Mercado H, Martínez Castellanos MA, Hernández Rojas ML, Salazar Teron N, Robinson Vernon P. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28(3): 19-25.
5. Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, Lim P, Weller S, Fayard E. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of Prematurity: A multiple regression model. *JAAPOS* 2008; 12(3): 233-8.
6. Grupo de trabajo colaborativo multicéntrico para la prevención de la ceguera en la infancia por retinopatía del prematuro. Recomendaciones para la pesquisa de retinopatía del prematuro en poblaciones de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(1): 71-6.
7. Tood DA; Wright A, Smith J. Severe retinopathy of Prematurity in infants < 30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992-2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 251-4.
8. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la Prematuridad y la oxigenoterapia: una relación cambiante. *An Pediatr* 2005; 62(1): 48-63.
9. Bonotto LB, Ramos Moreira AT, Siqueira Carvalho D. Prevalence of retinopathy of Prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks- screening. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70(1): 55-61.

10. Borquez EG, Anguita MV. El prematuro en cuidado intensivo neonatal. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75 (2): 181-7.
11. Cervantes Mungía R, Espinosa López L, Gómez Contreras P, Hernández Flores G, Domínguez Rodríguez J, Bravo Cuellar A. Retinopatía del prematuro y estrés oxidativo. *An Pediatr* 2006; 64(2): 126-31.
12. Gendron RL, Good WV, Miskiewicz E, Tucker S, Phelps DL, Paradis H. Tubedown-1 (tbd-1) suppression in oxygen – induced retinopathy and in retinopathy of Prematurity. *Mol Vis* 2006; 12: 108-16.
13. Good WV. Technology and retinopathy of prematurity diagnosis. The new frontier. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(11): 1562-3.
14. Grupo de trabajo colaborativo multicéntrico: Prevención de la ceguera en la infancia por retinopatía del prematuro. Retinopatía del prematuro en servicios de neonatología de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(1): 69-74.
15. Quinn GE. Retinopathy of Prematurity in Brazil: an emerging problem. *J Pediatr* 2007; 83(-):191-3.
16. Zepeda Romero LC, Gutierrez Padilla JA, De la Fuente-Torres MA, Angulo Castellano E, Ramos Padilla E, Quinn GE. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: Need for effective programs. *JAAPOS* 2008; 12(3): 225-6.
17. Mayet I, Cockinos C. Retinopathy of prematurity in South Africans at a tertiary hospital: a prospective study. *Eye* 2006; 20(1): 29-31.
18. Mier ML. Resultados del programa cubano de prevención de ceguera en el niño con retinopatía de la prematuridad. *Visión Pan-américa* 2007; 7(1): 7-8.
19. Kim TL, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatric Perinat Epidemiol.* 2004; 18(2): 130-4.

20. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of Prematurity is assisted versus natural conception and singleton versus multiples births. *Ophthalmol* 2007; 114(2): 321-4.
21. Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou Hk, Cheng MY, et al. Factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en prematuros con peso menor a 1600g. *Am J Perinatol* 2005; 22(2): 115-20.
22. Karna P, Muttineni J, Angell L, Kamarus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005; 5: 118-26.
23. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 320-5.
24. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatr* 2004; 41(7): 665-71.
25. Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of Prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate* 2006; 89(1): 56-9.
26. Manzoni P, Farina D, Maestri A, Giovannozzi C, Leonessa ML. Mode of delivery and Threshold retinopathy of prematurity in pre- term ELBW neonate. *Acta Paediatr* 2007; 96(2): 221-6.
27. Wijngaarden PV, Brereton HM, Coster DJ, Williams KA. Genetic influence on susceptibility to oxygen- induced retinopathy. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1761-6.
28. Silverman WA. Retrolental Fibroplasia: a modern parable. New York: Grune and Startton, 1980. Disponible en: <http://www.neonatology.org/classics /parable /default.html>.

29. Patz A. Looking back: The history of Retinopathy. *Pediatr retinal disease*. Meeting of the academy of ophthalmology 2002.
30. Reedy EA. The discovery of retrolental fibroplasias and the role of oxygen: a historical review, 1942-1956. *Neonatal Netw* 2004; 23(2): 31-8
31. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-4.
32. The International Committee for the Classification of the late stages of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity II. The Classification of Retinal Detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-12.
33. The International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity. Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 991-9.
34. Colea C, Fielder A, Schulenburg E. Manejo de la retinopatía de la prematuridad. *Current Paediatrics* 2005; 15: 99-105.
35. Fierson WM, Flynn J, Good W, Lichtenstein SJ. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117(2): 572-6.
36. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
37. 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 2006; 124 (2): 311-18.

38. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. 15-year outcome following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005; 123(3): 392-4.

39. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2008; 84: 95-9.

40. Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojyo H, Sato T, Fijikado T. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. Br J Ophthalmol 2008; 92: 1450-5.

41. Rabinowitz MP, Grunwald JE, Karp KA, Quinn GE, Ying GS. Progression to severe retinopathy predicted by retinal vessel diameter between 31 and 34 weeks of post conception age. Arch Ophthalmol 2007; 125(11): 1495-00.

42. Azad R, Chandra P. Retinopathy of prematurity. J Indian Med Assoc 2005; 103(7): 370-2.

43. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. Am J Ophthalmol 2006; 142(1): 46-60.

44. Shastry BS. Assessment of the contribution of insulin- like growth factor I receptor 3174 G -- > A polymorphism to the progression of advanced retinopathy of Prematurity. Eur J Ophthalmol 2007; 17(6): 950-3.

45. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. Sem Ophthalmol 2009; 24(2): 77-81.

46. Tlx acts a proangiogenic switch by regulating extracellular assembly of fibronectin matrices in retinal astrocytes. *J Clin Invest* 2006; 16(2): 369-77.
47. Fleck BW, Mc Intosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev* 2008; 84(2): 83-8.
48. Ramos M, Arencibia D, Hernández JR. Factor de crecimiento vascular endotelial y sus inhibidores en la neovascularización coroidea. En: Peraza G, Quesada J, Sánchez T: *Oftalmología. Criterios y tendencias actuales*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 471-87.
49. Dani C, Cecchi A, Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatric* 2004; 56 (4): 381-94
50. Fistolera S, Rodríguez S. Administración y monitorización de oxígeno en recién nacidos con riesgo de retinopatía. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103(6): 503-13.
51. Comité de estudios feto-neonatales. Subcomisión de recomendaciones. Recomendaciones para el control de la saturación de oxígeno óptima en prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2004; 102(4): 308-11.
52. Saito Y, Geisen P, Uppal A, Hartnett ME. Inhibition of NAD (P) H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2007; 13: 840-53.
53. Mantagás JS, Vanderveen DK, Smith LE. Emerging treatment for retinopathy of prematurity. *Sem Ophthalmol* 2009; 24: 82-6.
54. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10(2): 133-40.

55. Pau H. Retinopathy of prematurity: Clinic and pathogenesis. *Ophthalmol* 2008; 222: 220-4.
56. Villegas Becerril E, González Fernández R, Perula Torres L, Gallardo Galera JM. IGF-1 y bFGF como factores pronóstico de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81(11): 78-84.
57. Wright KW, Sami D, Thompson L, Ramanathan R, Joseph R, Farzavandi S. A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol* 2006; 104: 78-84.
58. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88(3): 237-44.
59. Yeung MY. Somatotropic axis derangement as an underlying factor in the genesis of retinopathy of prematurity. *Ac Paeditric* 2006; 95(11): 1334-40.
60. Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, Kruger M, Schulte-Monting J, Zirrgiebel U, Dreys J, Lagreze WA. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and tie 2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 689-93.
61. Skoura A, Sánchez T, Claffey K, Mandala SM, Proia RL, Hla T. Essential role of sphingosine 1 – phosphate receptor 2 in pathological angiogenesis of the mouse retina. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2506-16.
62. Rusai K, Vannay A, Szebeni B, Borgulya G, Fekete A, Vasarhelyi B, Tulossay T, Szabó AJ. Endothelial nitric oxide synthase gene T 786C and 27-bp repeat gene polymorphisms in retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2008; 14: 286-90.

63. Giove TJ, Deshpande MM, Gagen Cs, Eldred WD. Increased neuronal nitric oxide synthase activity in retinal neurons in early diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2009; 15: 2249-58.
64. Zhang Q, Zhang J, Guan Y, Zhang S, Zhu C, Xu GT, Wang L. Suppression of retinal neovascularization by the NOS inhibitor amino guanidine in mice of oxygen- induced retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 919-27.
65. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2009; 85(10): S79-S82.
66. Gardiner TA, Gibson DS, De Gooyer TE, et al. Inhibitions of tumour necrosis factor improve physiological angiogenesis and reduce pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2005; 166(2): 637-44.
67. Leduc M, Kermorvant-Duchemin E, Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, Kooli A, Lachapelle P, Chemtob S. Hypercapnia – and trans – arachidonic acid – induced retinal microvascular degeneration: implications in the genesis of retinopathy of prematurity. *Sem Perinatol* 2006; 30(3): 129-38.
68. Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, Brault S, Zhu T, Kermorvant-Duchemin E, Hardy P, Balazy M, Chemtob S. Hypercapnia prevents neovascularization via nitrate stress. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(3):243-53.
69. Checchin D, Sennlaub F, Bauchamp MH, Gobeil F, Joya JS, Chemtob S. Mechanisms for involvement of hypercapnia in retinopathy of prematurity: A NO dependent pathway. *Pediatr Res* 2004; 55: 531A.
70. Doig Turkowski J, Chafloque Cervantes A, Valderrama Rocha P, Valderrama Torres R, Vega Vega R, Vela Balladares P, Velarde Lam K. 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 Peru Pediatr* 2007; 60(2): 88-92.

71. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev* 2008; 84 (2): 71-4.

72. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: finding from the ETROP study. *Pediatr* 2005; 116(1): 15-23.

73. Rodríguez DC, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Fustiñana C. Administración prenatal de corticoides y retinopatía del prematuro. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(3): 206-10.

74. Sola A, Rogido M, Deulofeut R. Oxygen as a neonatal health hazard: call for detente in clinical practice. *Ac paediatric* 2007; 96(6): 801-12.

75. Mc Colm JR, Cunningham S, Wade J, Sedowofia K, Gellen B, et al. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2004; 55: 107-13.

76. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very low weight infants. *J Perinatol* 2004; 24(2): 82-7.

77. Hubler A, Knote K, Kauf E. Does insulin- like growth factor 1 contribute in red blood cell transfusions to the pathogenesis of retinopathy of prematurity during retinal neovascularization? *Biol Neonate*. 2005; 89 (2): 92-8.

78. Dueñas E, Domínguez F, Moreno O. Neonatología. En: De la Torre E, Pelayo EJ: *Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 323-6.

79. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical Microbiology of bacterial and fungal sepsis in very low birth weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(3): 638-80.
80. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth infants: a meta review. *J Perinatol* 2008; 28: 61-6.
81. Choo MM, martin FJ, Theam LC, U-Teng C. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Malasya. *JAAPOS* 2009; 13(5): 446-9.
82. Axer-Siegel R, Snir M, Malayan A, Nalor N, et al. Retinopathy of prematurity and surfactant treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33(3): 171-4.
83. Moreno O, Domínguez F, Millán YG, Almanza M. Alteraciones de sistemas orgánicos. En: De la Torre E, Pelayo EJ: *Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 378-442.
84. Smolkin T, Steinberg M, Sujov P, Mezer E, Tamir A, Makhoul IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a comparative study. *Ac paediatric* 2008; 97(3): 322-26.
85. Bizarro MJ, Hussain N, Jonson B, Feng R, Ment LR, Gruñe JR, Zhang H, Bhandari V. Genetic susceptibility to retinopathy of Prematurity. *Pediatr* 2006; 118(5): 1858-63.
86. Floyd NI, Leske DA, Wren ME, Mookadan M, Fautsch MP, Holmes JM. Differences between rat strains in models of retinopathy of prematurity. *Molecular Vision* 2005; 11: 524-30.
87. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci* 2006; 1(11): 908-20.

88. 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* 2007; 91: 1704-08.
89. Rogers MS, D'Amato RJ. The effect of genetic diversity on angiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312: 561-74.
90. Vannay A, Dunai G, Banyasz I, Szabo M, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2005; 57(3): 396-8.
91. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SI, Koh J, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Molecular vision* 2005; 11: 501-8.
92. García Fernández Y, Fernández Ragi RM, Rodríguez Rivero M, Pérez Moreno E. Incidencia de retinopatía de la prematuridad. *Rev Cub Pediatr [periódico en la Internet]*. 2007 Jun [citado 2009 Mar 15]; 79(2): Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312007000200001&lng=es&nrm=iso.
93. Labrada Rodríguez YH, Vega Pupo C, Peña Hernández Y. Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en la provincia Las Tunas. *Rev Cub Oftalmol [periódico en la Internet]*. 2006 Jun [citado 2009 Mar 15]; 19(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762006000100002&lng=es&nrm=iso.
94. Fortes Filho JB, Unchalo Eckert G, Borba Valiatti F, Batista dos Santos PG, Coelho da Costa M, Soibelman Procianay R. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 248-56.

95. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 831-6.
96. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *An Acad Med Singapore* 2005; 34(2): 169-78.
97. Karkhanch R, Mousavi SZ, Riazi-Esfahani M et al. incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary eye hospital in Tehran. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1446-9.
98. Yin H, Li XX, Li HZ, Zhang W. Incidence and risk factor analysis of retinopathy of prematurity. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005; 41(4): 295-9.
99. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadan S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center, incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatrics* 2009; 46(17): 219-24.
100. Salas R, Silva C, Taborga G, Moncada M, Fernández P. Plan de pesquisa y tratamiento de la retinopatía del prematuro: experiencia modelo en Hospital Barros Luco. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75(6): 530-5.
101. Ved G, Upreet D, Rohit S, Piyush G, Jolly R. Retinopathy of prematurity: Risk factors. *Indian J Pediatr* 2004; 71(10): 887-92.
102. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of Prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 240-4.

103. Mutlu FM, Altinsay HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kilic S, Kul M, Sarici U, Alpay F. screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcome, and risk factors analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 291-8.
104. Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, Denis D, et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3 years study of 502 infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41(1): 31-4.
105. Ho SF, Matthew MR, Wykes W, Lavy T, Marshall T. Retinopathy of prematurity: an optimum screening strategy. *JAAPOS* 2005; 9(6): 584-8.
106. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollbergs, Mimuuni FB, et al. Nucleated red blood cell in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Pediatr* 2005; 116(5): 619-22.
107. Li L, Tian T, Chong- Xun Z, Vatavu I, Anca I, Ciomartan T, Racovitan O. Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. *World J Pediatr* 2009; 5(4): 304-7.
108. Darlow BA, Hutchinson JI, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal net-work. *Pediatr* 2005; 116(2): 516-7.
109. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of Prematurity. *JAAPOS* 2006; 10(3): 253-61.
110. Yang K, Tsai CH, Tsai CH, Lai CC, Chen TL. Retinopathy of prematurity: an evolution in the Keelung area of Taiwan over a 10 year period. *Chang Gung Med J* 2005; 28(1): 39-43.

111. Ellis a, Hicks M, Fielden M, Ingram A. Severe retinopathy of Prematurity: longitudinal observation of disease and screening implications. *Eye* 2005; 19(2): 138-44.
112. Pulzer F, Robel –Tillig E, Knüpfer M, Foja C, Gebaver C, Kiess W. Ocular complications at the limits of viability. *Acta Paediatr* 2007; 96(3): 353-7.
113. Montañez FJ, Olea JL. Once años de experiencia en el manejo de la retinopatía del prematuro en las Islas Baleares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80(12): 713-8.
114. Binkhathlan AA, Almahmoud LA, Saleh MJ, Sruger S. Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: Incidence, risk factors, and applicability of current screening criteria. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 167-9.
115. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of Prematurity in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 254-5.
116. Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of Prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(5): 966-8.
117. Grunauer N, Iriondo Sanz M, Serra Castanera A, Kravel Vidal J, Jiménez González R. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr* 2003; 58(5): 471-7.
118. Aggarwalr R, Deorari AK, Paul VK. Retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr* 2002; 69(1): 83-6.
119. Aggarwalr R, Deorari Ak, Azad RV, Kumar H, et al. Changing profile of retinopathy of prematurity. *J Trop Pediatr* 2002; 48(4): 239-42.

120. Chen Y, Li X, Gilbert C, Liang J, Jiang Y, Zhao M. Risk factors for retinopathy of Prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(3): 326-30.
121. Termote JU, Donders AR, Shalij-Delfos NE, Lenseink CH, et al. Can screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol Neonate* 2005; 88(2): 98-00.
122. Muller H, Weiss C, Kuntz S, Akkoyun I, Shaible T. Are the predictors for proliferative ROP and is supplemental oxygen a useful conservative treatment option? *Klin Padiatr* 2005; 217(2): 53-60.
123. 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* 2006; 81: 275-80.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ROP

Se basa en la localización y extensión de las lesiones retinianas, describiendo la severidad según diferentes estadios.

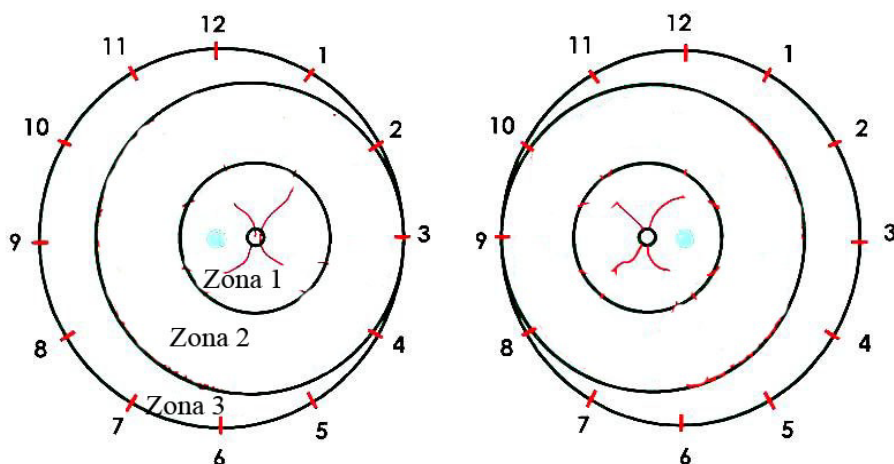
La localización de las lesiones puede ser en tres zonas:

Zona 1: Se extiende desde el nervio óptico hasta dos veces la distancia entre nervio óptico y fovea. (Un radio de 30 grados)

Zona 2: Se extiende desde la periferia de la zona I a un punto tangencial de la ora serrata nasal.

Zona 3: Se extiende del borde periférico de la zona II hasta la ora serrata en cuadrantes temporales.

La extensión de las lesiones se describe siguiendo un patrón horario. Cada hora del reloj equivale a 30 grados de circunferencia.



Se describen 5 estadios en la evolución y severidad de la ROP.

Estadio 1: Línea de demarcación. Aparece una línea blanca y estrecha situada en el plano de la retina que separa la retina no vascularizada de la retina vascularizada.

Estadio 2: Línea de elevación o Cresta. La línea de demarcación aumenta de volumen, se eleva extendiéndose por encima del plano de la retina. En este estadio se pueden apreciar grupos vasculares aislados en la parte posterior de la cresta.

Estadio 3: Proliferación fibrovascular extra retiniana. La línea de elevación o cresta se acompaña de proliferación extra retiniana que puede presentarse como continuación del borde posterior de la cresta, posterior a la cresta sin continuidad con esta o dirigirse hacia el vítreo.

Estadio 4: Desprendimiento de retina (DR) parcial. Se puede presentar de dos formas, DR parcial que excluye la fóvea y DR parcial que incluye la fóvea

Estadio 5: DR total. Se presenta en forma de túnel antero posterior con las siguientes variantes: abierto – abierto, estrecho – estrecho, abierto – estrecho y estrecho – abierto.

Esta clasificación también describe las formas Pre – plus, plus, umbral y posterior agresiva (AP-ROP) de la enfermedad.

La forma pre plus se caracteriza por:

- Tortuosidad arteriolar y dilatación venular en el polo posterior sin llegar a ser tan intensa como la franca enfermedad plus.

La forma plus que es un indicador de mayor actividad y se caracteriza por:

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

La forma umbral y más grave se caracteriza por:

- Lesiones correspondientes al estadio 3 que abarcan cinco o más horas de reloj continuas o más de 8 horas discontinuas.
- Congestión de los vasos del polo posterior (forma Plus de la enfermedad)

La forma AP-ROP se caracteriza por:

- Retinopatía que progresa rápidamente
- Incremento de la tortuosidad arteriolar y dilatación venular en los 4 cuadrantes de la zona 1 y a veces en la zona 2.
- Estos cambios vasculares avanzados contrastan con la periferia.
- La progresión de la AP-ROP no se produce siguiendo una secuencia, avanza del estadio 1 al 3 y a veces hacia estadio 4 ó 5.

ANEXO 2. TRATAMIENTO DE LA ROP

Con el objetivo de eliminar el estímulo responsable de la proliferación vascular se aplican las siguientes variantes terapéuticas:

Crioterapia:

- Se aplica a través de la esclera en la retina avascular anterior a las lesiones y en 360 grados.
- Mayor número de complicaciones.
- Se necesita movilizar al prematuro a una unidad quirúrgica.
- Pobres resultados anatómicos y funcionales.

Láserterapia:

- Su aplicación es transpupilar.
- Menor número de complicaciones.
- Se realiza en las unidades de cuidado intensivo neonatal.
- Buenos resultados anatómicos y funcionales.

Antiangiogénicos:

- Su aplicación es intravítrea.
- Se producen menos daños en la retina periférica.
- Es la más efectiva en los casos más severos (zona 1)
- Suprime el desarrollo de los vasos sanguíneos retinianos.

- Se desconoce efectos en la formación de la mácula y efectos sistémicos.

Cirugía vítreo-retiniana:

- Se deben valorar los riesgos y los beneficios.
- Se obtienen pobres resultados funcionales.

ANEXO 3. PLANILLA DE DATOS

Planilla de datos
Retinopatía de la Prematuridad (ROP)

Datos generales

Número de orden _____

Nombre de la madre _____

Fecha de nacimiento _____

Historia clínica _____

Hospital _____

Municipio _____

Datos del recién nacido

Sexo _____

Peso al nacer _____

Edad gestacional al nacer _____

Administración de:

Esteroides _____

Surfactante _____

Transfusiones de sangre _____

Oxígeno _____

Ventilación mecánica _____

Presencia de:

Síndrome de dificultad respiratoria _____

Apnea severa _____

Hemorragia Intraventricular _____

Infecciones _____

Examen oftalmológico

ROP OD _____ OI _____

Estadio OD _____ OI _____

Zona OD _____ OI _____

ANEXO 4. MODELO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, -----con
carné de identidad no. ----- y dirección
particular _____ dig
o:

Se me han explicado claramente los aspectos relacionados con la enfermedad retinopatía de la prematuridad, el objetivo de la investigación científica que se propone, las características del examen oftalmológico (cómo, cuándo y dónde) así como sus posibles riesgos y beneficios.

Estoy satisfecho(a) con las explicaciones y las he comprendido perfectamente.

Como representante legal del niño(a) -----,
consiento sea incluido en dicha investigación.

Firma -----

Fecha -----

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

Participación en eventos científicos.

1. Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en el Hospital América Arias. Primer taller nacional de retinopatía de la prematuridad. Holguín 2004.
2. Retinopatía de la prematuridad, diagnóstico y factores que influyen en su desarrollo. Jornada científica por el aniversario 76 del Hospital Universitario América Arias. La Habana 2006.
3. Programa cubano de prevención de ceguera por retinopatía de la prematuridad. Isla Margarita Venezuela 2008.
4. Influencia de factores de riesgo en el desarrollo y evolución de la retinopatía de la prematuridad. VI Congreso internacional y XIV nacional de oftalmología. La Habana 2009.
5. Retinopatía de la prematuridad: Incidencia y características clínicas. Hospital América Arias 2002-2008. Jornada científica por el aniversario 79 del Hospital Universitario América Arias. La Habana 2009.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

Artículos aprobados para publicar en la revista cubana de oftalmología.

1. Aspectos éticos en el diagnóstico y tratamiento de la retinopatía de la prematuridad.
2. Retinopatía de la prematuridad: Incidencia, características clínicas y factores de riesgo.
3. Influencia de factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía de la prematuridad.