



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

PRESENTADA POR

Fernanda Olea Morales

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

ASESOR (ES)

Dr. Gerardo Barajas Salcedo

Dr. José Rubén Hernández Patiño

Dra. Tania Adabache Guel

Aguascalientes, Ags., 1 de febrero del 2019

CARTA DE ACEPTACIÓN

**"FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DEL
PREMATURO EN NEONATOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"**

TESIS PRESENTADA POR:

Fernanda Olea Morales

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA




Dra. María De La Luz Torres Soto

Jefe Del Departamento de Enseñanza e Investigación

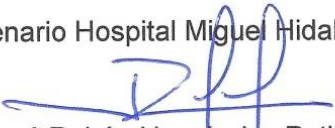
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



Dr. Víctor Antonio Monroy Colín

Profesor Titular Del Curso de Pediatría

Centenario Hospital Miguel Hidalgo



Dr. José Rubén Hernández Patiño

Médico Adscrito y Profesor Adjunto de Pediatría

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Asesor académico de tesis



Dr. Gerardo Barajas Salcedo

Médico Adscrito y Profesor Del Núcleo Académico Básico De Pediatría, Asesor metodológico de tesis

Centenario Hospital Miguel Hidalgo



Dra. Tania Adabache Guel

Especialista en Oftalmología y Retina, Asesor académico de tesis

Enero 2019, Aguascalientes, Ags.

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
PRESENTE

Estimada Dra. Torres

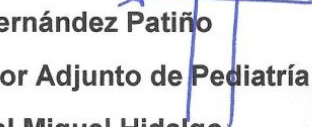
He participado con la Dra. **FERNANDA OLEA MORALES** en la elaboración de su trabajo de tesis titulado:

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
RETINOPATIA DEL PREMATURO EN NEONATOS DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que cumple con los requisitos para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes, y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. José Rubén Hernández Patiño
Médico Adscrito y Profesor Adjunto de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Asesor académico de tesis

c.c.p Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH
c.c.p. Archivo

Enero 2019, Aguascalientes, Ags.

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
PRESENTE

Estimada Dra. Torres

He participado con la Dra. **FERNANDA OLEA MORALES** en la elaboración de su trabajo de tesis titulado:

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que cumple con los requisitos para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes, y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.



ATENTAMENTE

Dr. GERARDO BARAJAS SALCEDO

Médico Adscrito y Profesor Adjunto de Pediatría

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Asesor metodológico de tesis

c.c.p Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH

c.c.p. Archivo

Enero 2019, Aguascalientes, Ags.

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
PRESENTE


Estimada Dra. Torres

He participado con la Dra. **FERNANDA OLEA MORALES** en la elaboración de su trabajo de tesis titulado:

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que cumple con los requisitos para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes, y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.



ATENTAMENTE

DR. VÍCTOR ANTONIO MONROY COLÍN
Profesor titular del Postgrado de Pediatría Médica
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES**

**FERNANDA OLEA MORALES
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”**

Aguascalientes, Ags., a 7 de Diciembre de 2018.

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION Y
COMITE DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

COOI/004/18

Aguascalientes Ags a 26 de Marzo de 2018

**Dra. Fernanda Olea Morales
Investigador principal**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, la Coordinación de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, revisó y decidió Aprobar con número de identificación **2018-R-06**, el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR RETINOPATIA DEL PREMATURO EN NEONATOS”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas a esta Coordinación. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
COORDINADOR DE INVESTIGACION**

JMAG/cmva*

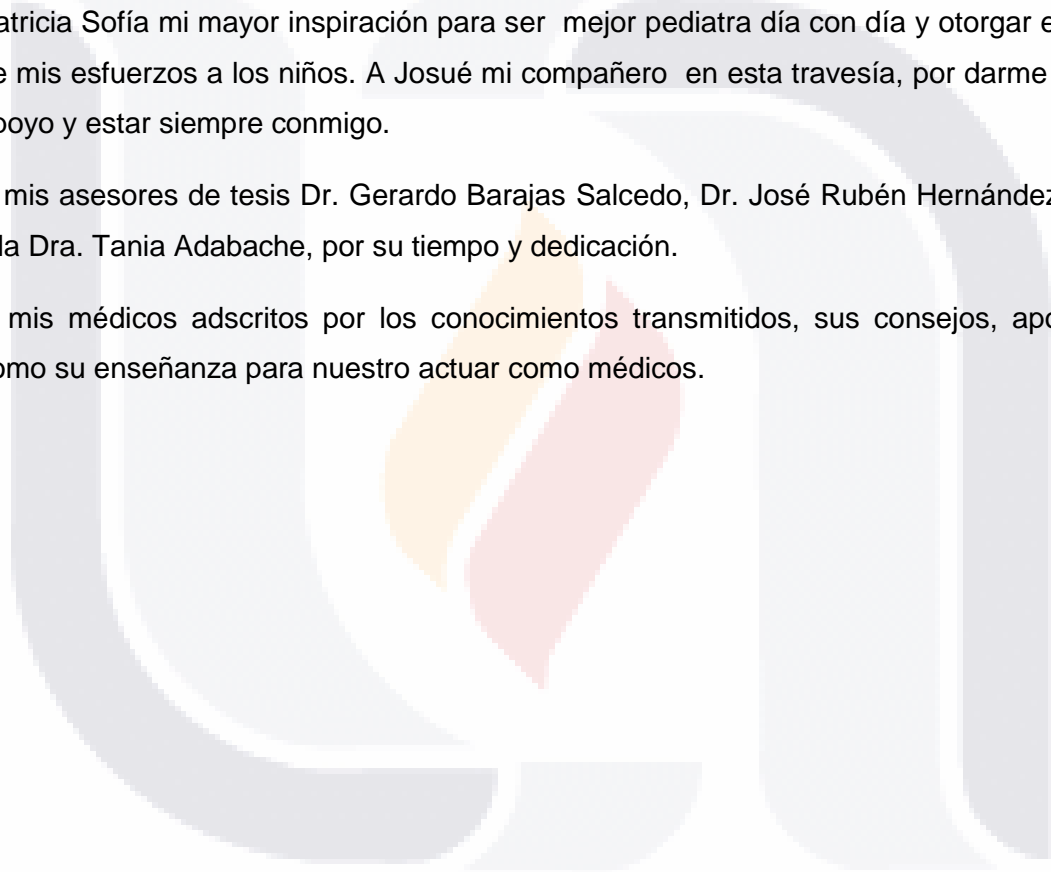


AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mis padres que siempre me han impulsado en todo momento y apoyado en todas mis decisiones, que siendo mi ejemplo a seguir me han motivado para crecer profesionalmente y como persona, gracias por sus sacrificios, esfuerzos y sobre todo, porque me han demostrado su amor y confianza. A mi hermano que siempre ha estado presente en todo momento y que ha creído y confiado en cada paso que doy. A Patricia Sofía mi mayor inspiración para ser mejor pediatra día con día y otorgar el mayor de mis esfuerzos a los niños. A Josué mi compañero en esta travesía, por darme todo su apoyo y estar siempre conmigo.

A mis asesores de tesis Dr. Gerardo Barajas Salcedo, Dr. José Rubén Hernández Patiño y la Dra. Tania Adabache, por su tiempo y dedicación.

A mis médicos adscritos por los conocimientos transmitidos, sus consejos, apoyo, así como su enseñanza para nuestro actuar como médicos.



ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE GRÁFICAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
INTRODUCCIÓN	1
<i>Marco Teórico</i>	1
<i>Antecedentes Científicos</i>	1
<i>Definición</i>	2
<i>Epidemiología</i>	2
<i>Fisiopatología De ROP</i>	3
<i>Clasificación De Retinopatía</i>	4
<i>Estadios De Actividad</i>	5
<i>Tamizaje Retinopatía Del Prematuro</i>	6
<i>Criterios De Tamizaje En México</i>	6
<i>Exámen Oftalmológico</i>	7
<i>Factores De Riesgo Asociados</i>	8
<i>Tratamiento</i>	11
<i>Complicaciones</i>	13
<i>Pronóstico</i>	13
Planteamiento Del Problema	13
Pregunta De Investigación	15
Justificación:	15
Objetivos:	15
<i>General</i>	15
<i>Específicos</i>	15
Hipótesis	15
Material Y Métodos	15
<i>Criterios De Inclusión</i>	16
<i>Criterios De Exclusión</i>	16
<i>Criterios De Eliminación</i>	16
<i>Tipo De Muestreo</i>	16
Variables	17

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31
GLOSARIO	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXO A	35
ÍNDICE DE TABLAS	
TABLA 1. Análisis descriptivo de variables.....	17
TABLA 2. Análisis estadístico de factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro.....	28
ÍNDICE DE GRÁFICAS	
GRÁFICA 1. Distribución de pacientes ingresados.....	20
GRÁFICA 2. Distribución de pacientes por sexo.....	21
GRÁFICA 3. Motivo de envío.....	21
GRÁFICA 4. Semanas de gestación a su ingreso.....	22
GRÁFICA 5. Peso al nacimiento en gramos.....	22
GRÁFICO 6. Distribución de edad materna.....	23
GRÁFICO 7. Complicaciones durante el embarazo	24
GRÁFICO 8. Uso de ventilación mecánica.....	24
GRÁFICO 9. Transfusiones sanguíneas.....	24
GRÁFICO 10. Comorbilidades presentadas.....	25
GRÁFICO 11. Porcentaje de ganancia ponderal esperada.....	25
GRÁFICO 12. Tasa de crecimiento.....	26
GRÁFICO 13. Pacientes con desarrollo de retinopatía del prematuro.....	26
GRÁFICO 14. Zona de desarrollo de retinopatía.....	27
GRÁFICO 15. Tratamiento empleado en retinopatía del prematuro.....	27
ÍNDICE DE FIGURAS	
FIGURA 1. Esquema del desarrollo vascular de la retina	3
FIGURA 2. Zona de retinopatía de la prematurez.....	5

RESUMEN

La retinopatía del prematuro (ROP), enfermedad neovascular que afecta el desarrollo normal de la retina del prematuro, en México la prevalencia en nacidos menores de 32 SDG va de 10.6-45.8%. Entre los factores de riesgo asociados se encuentran: uso de ventilación mecánica mayor a una semana, terapia con surfactante pulmonar, transfusiones, baja ingesta de calorías. Presentado complicaciones oftalmológicas graves a futuro.

Objetivo: Conocer la prevalencia y los factores de riesgo asociados para desarrollo de ROP en los prematuros ingresados a la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Métodos: Estudio observacional, ambiespectivo y longitudinal. Total 286 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos e intermedios neonatales durante el periodo del 2016-2018, se incluyeron 34 recién nacidos pretérmino con criterios para su envío a Oftalmología. Estudiando los factores de riesgo más importantes para su desarrollo.

Resultados: De 34 pacientes enviados al servicio de oftalmología, 51.5% del sexo masculino y 48.5% del sexo femenino. Con edad media al nacimiento de 30 SDG, y peso de 1244gr \pm 318.5 gr. Un total de 7 pacientes desarrollaron retinopatía y 26 pacientes se mantuvieron sin desarrollo de retinopatía. De los factores de riesgo estudiados presentaron asociación significativa un peso al nacer < 1000 gr (P<0.042), terapia con oxígeno mayor a 30 días (P<0.027), uso de antibióticos y aminos (P<0.002), la comorbilidad más importante fue sepsis (P<0.001). De los 7 pacientes con retinopatía, el 29% requirió terapia con antiangiogénico intravítreo y el 71% continuó bajo observación semanal.

Conclusiones: La prevalencia obtenida del 21%, concuerda con la reportada en México. 2 de los pacientes requirieron Bevacizumab (Avastin). Los factores de riesgo con significancia estadística se encontraron peso menor a 1000gr, terapia con oxígeno mayor a 30 días y sepsis.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro, prematurez, terapia antiangiogénica, Bevacizumab, oxigenoterapia, peso bajo.

SUMMARY

Retinopathy of prematurity (ROP), is a neovascular disease that affects the normal development of the retina in preterm newborn, in Mexico the prevalence in children under 32 weeks ranges from 10.6-45.8%. Some associated factors are: use of mechanical ventilation for more than a week, therapy with pulmonary surfactant, transfusions, low caloric intake. Presenting severe ophthalmological complications in the future.

Objective: To know the prevalence and associated risk factors for the development of ROP in premature babies admitted to the intensive and intermediate neonatal care unit of the Miguel Hidalgo Hospital.

Methods: Observational, ambispective and longitudinal study. A total of 286 patients admitted to the Neonatal Intermediate and Intensive Care Unit during the period of 2016-2018, included 34 preterm infants with criteria for sending it to Ophthalmology. Studying the most important risk factors for their development.

Results: Of 34 patients sent to the ophthalmology service, 51.5% of the male sex and 48.5% of the female sex. With average age at birth of 30 SDG, and weight of 1244gr \pm 318.5 gr. A total of 7 patients presented retinopathy and 26 patients remained without development of retinopathy. Of the risk factors studied, there was a significant association with birth weight <1000 gr (P <0.042), oxygen therapy greater than 30 days (p<0.027), use of antibiotics and amines (P <0.002), the most important comorbidity was sepsis (P <0.001). Of the 7 patients with retinopathy, 29% required bevacizumab (Avastin) therapy and 71% continued on weekly observation.

Conclusions: The prevalence obtained of 21%, agrees with that reported in Mexico. 2 of the patients required therapy with antiangiogenic inhibitor. The risk factors associated with the development of ROP were found to be less than 1000 g, oxygen therapy greater than 30 days, and sepsis.

Key words: Retinopathy of prematurity, prematurity, Bevacizumab antiangiogenic therapy, oxygen therapy

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad neovascular que afecta el desarrollo de la retina con detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina del niño prematuro, en México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos menores de 32 SDG va de 10.6-45.8%, en cambio en países desarrollados la incidencia reportada es del 60% en pacientes menores de 1500gr. Entre algunos de los factores de riesgo asociados más estudiados se encuentran: el uso de ventilación mecánica mayor a una semana, uso de terapia con surfactante pulmonar, transfusiones sanguíneas, poca ganancia ponderal, hiperglucemia, terapia con insulina, sepsis, fluctuaciones en las mediciones de gases, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar. La evolución puede ser leve, sin dejar secuelas visuales o puede ser muy severa y producir desprendimiento de la retina presentado complicaciones graves a futuro como miopía, estrabismo y ambliopía, incluso llegando a ceguera bilateral. Es una de las pocas causas de ceguera infantil que se puede prevenir mediante la detección oportuna y su tratamiento.¹

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La retinopatía del prematuro es una enfermedad descrita desde hace más de 50 años, siendo una de las principales causas de ceguera mundial en niños. Fue descrita por primera vez como "fibrodisplasia retrolental" por Stewart Clifford en 1940 y posteriormente reportada por Theodoro Terry en 1942. La ROP se convirtió en la principal causa de ceguera en los niños en los Estados Unidos y en países de Europa durante los años de 1940 y 1950. Fue hasta el año de 1950 cuando estudios aleatorizados multicéntricos mostraron una clara asociación entre la incidencia de ROP y la exposición a oxígeno suplementario.² Siendo que en los años de 1940 a 1950 los bebés que presentaban ROP eran recién nacidos de 1350-1370 gr, cabe mencionar que niños con un peso menor no sobrevivían. Con la regularización y monitorización continua de oxígeno se observó una supervivencia de prematuros con un resurgimiento de retinopatía del prematuro en 1970 conocido como la segunda epidemia.³

En muchos países de América Latina y las antiguas economías socialistas de Europa la ROP se está convirtiendo en una de las principales causas de ceguera infantil, mencionándose como "tercera epidemia"¹

La población de recién nacidos pretérmino actualmente ha cambiado, dando lugar a mejoras en la atención neonatal, uso conservador de oxígeno y seguimiento minucioso de los niveles de oxígeno siendo los factores responsables del menor riesgo de desarrollo de ROP en niños maduros.¹

DEFINICIÓN

Se trata de una enfermedad neovascular que afecta el desarrollo de la retina, con detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina del niño prematuro, presentando mecanismos compensatorios en última instancia patológicos que resultan en una aberrante vascularización de la retina.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

En América Latina, aproximadamente el 24% de la ceguera infantil es secundaria a retinopatía del prematuro, con aproximadamente 24,000 niños afectados conocida como la “Tercer epidemia”, ya que la tasa de natalidad y tasas de parto prematuro son cada vez más altas, así como la falta de recursos, falta de personal calificado y limitaciones financieras, ya que no existen programas de detección y tratamiento de Retinopatía en todas las unidades de cuidados neonatales de muchas ciudades en países en vías de desarrollo. En México, a mediados de la década de los ochenta se iniciaron algunos programas de detección en las principales ciudades del país, mediante el programa “Visión 2020” cuyo objetivo era lograr la reducción de ROP en un 50%. En el 2005 se creó el grupo ROP México con especialistas, oftalmólogos, pediatras, retinólogos, neonatólogos y enfermeras.¹

En México las cifras de prevalencia de ROP en recién nacidos menores de 32 SDG va del 10.6-45.8%⁹, estados como Michoacán contribuyen con el 40-60% como causa de ceguera, en la ciudad de México se encontró en el Instituto de Oftalmología que un 30% de los casos de ceguera en menores de 18 años era por prematuridad.¹

El grupo ROP México realizó una encuesta en el 2011, obteniéndose información de 14 estados de la República con un total de 79 unidades neonatales de las cuales en 42 unidades (53%) se realizaban programas de detección de ROP y en 35 unidades (44%) se otorgaba tratamiento de ROP, con mejoría de las técnicas terapéuticas empleadas.¹

En nuestro país por medio del programa NEOSANO que se lleva a cabo por el Hospital Infantil de México sabemos que el 1.01% de los nacimientos corresponde a menores de

1500gr con una sobrevivencia de pacientes prematuros cerca del 60%, tenemos más de 11,000 prematuros por año, considerando que el promedio del 10% desarrollará estadios severos de ROP de no ser diagnosticados y tratados, el 50% presentará ceguera visual bilateral teniendo una cifra de más de 500 nuevos ciegos visuales anuales.¹

Según datos del Centro Neonatal Canadiense reportan que de los neonatos nacidos antes de las 31 semanas de gestación, el 40-50% desarrolla algún grado leve de retinopatía del prematuro, el 7-8% desarrolla un grado severo de retinopatía y de un 5-7% requieren tratamiento.⁵

FISIOPATOLOGÍA DE ROP

Se sabe que es una enfermedad de origen multifactorial y producida por una retina inmadura y solo parcialmente vascularizada.¹ Durante el desarrollo embriológico la vascularización nasal de la retina se completa alrededor de las 32 semanas postconcepción, mientras que el desarrollo temporal de la retina se completa a las 40 semanas postconcepción. La vasculatura de la retina alcanza el patrón de adulto hasta el quinto mes de vida.

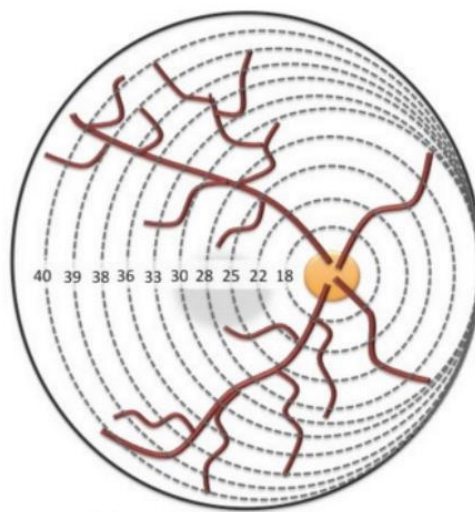


Figura 1. Esquema del desarrollo vascular de la retina. Tomado de "Retinopatía del prematuro Grupo ROP México"

El desarrollo normal vascular retiniano se encuentra mediado por angiogénesis siendo responsable de las partes periféricas de la vasculatura retiniana capilar interna. La angiogénesis esta mediada por la relativa hipoxia tisular. El factor-1 inducido por hipoxia

(FIH) es una proteína nuclear que actúa como un factor de transcripción para el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE). El FIH es rápidamente degradado en condiciones normales sin embargo la degradación se prolonga en condiciones de hipoxia lo que lleva a un aumento en la concentración.¹ La retinopatía puede ocurrir como resultado de la interrupción del proceso natural de vascularización de la retina en el prematuro.⁶ En una primera fase la hiperoxia relativa del ambiente extrauterino ya que en el ambiente intrauterino el oxígeno del feto se encuentra entre el 30-70%, resulta en una vasoconstricción con obliteración vascular, cese del desarrollo vascular normal e isquemia periférica de los vasos retinianos. Esta hiperoxia relativa es exacerbada por el oxígeno suplementario que lleva al recién nacido a tener saturaciones por arriba del 90%. Conforme la retina madura después del nacimiento, aumentan sus requerimientos metabólicos y la retina avascular se convierte en hipóxica, llevando así a la fase II de la enfermedad donde induce un rápido aumento de los factores de crecimiento endotelial (FCVE) que estimula la neovascularización y proliferación fibrovascular de la retina con aparición de retinopatía.⁷⁻⁸

CLASIFICACIÓN DE RETINOPATÍA

La clasificación internacional de la ROP, fue un consenso de grupo de expertos modificado en el 2003 y publicado en el 2005, basado en características esenciales que incluyen:

1. Localización de la retina involucrada por zonas.
2. Extensión de la enfermedad registrada como horarios de un reloj o sector de 30 grados.
3. El estadio o severidad de retinopatía de la unión de la retina vascular o avascular.
4. La presencia o ausencia de dilatación y tortuosidad de vasos del polo posterior (Enfermedad plus).

Localización: Actualmente se divide la retina en 3 zonas concéntricas:

Zona 1: Definido como un círculo en el centro del nervio óptico, al centro de la mácula. Es el área más posterior y representa el área de menor maduración de vascularización. La evolución de ROP en la zona I es muy rápida y cualquier alteración vascular puede ser muy grave. Se recomienda realizar tratamiento urgente en estos casos.

Zona 2: Zona intermedia, el centro es el nervio óptico fuera de la zona I y el límite se encuentra a partir de la ora serrata. Puede presentar progresión rápida en esta zona.

Zona 3: Zona periférica temporal con forma de media luna. Muy raro que se convierta en enfermedad grave.

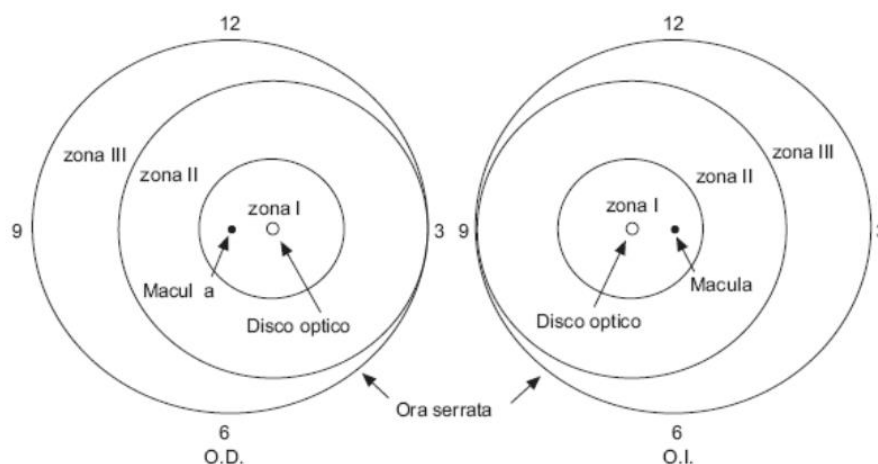


Figura 2. Zonas de retinopatía de la prematuridad obtenido de la Asociación Española de Pediatría. Anales de pediatría

ESTADIOS DE ACTIVIDAD

La severidad de ROP se categoriza en 5 etapas que describen la respuesta vascular anormal en la unión de la retina vascularizada con la no vascularizada:

Etapa 1: Demarcación de la línea por tejido fibrovascular anormal, con bordes bien definidos, en la unión de la zona vascular y a vascular de la retina. Generalmente este estadio se resuelve sin dejar secuelas, en algunas ocasiones puede evolucionar a Estadio 2.

Etapa 2: Tejido fibrovascular en forma de ovillos vasculares, tortuosidades arterio-venosas y hemorragias. Generalmente involuciona sin dejar secuelas o puede evolucionar a estadio 3.

Etapa 3: Aumento del volumen de neovascularización retinal y extraretinal hacia el vítreo. Se observan vasos terminales en abanico, ovillos vasculares y hemorragias perilesionales. Se puede subdividir en leve, moderado y grave. Sin tratamiento el 50% progresan a desprendimiento de retina.

Etapa 4A: Desprendimiento parcial de la retina periférica, caracterizado por desprendimiento al inicio de la cordillera, sin involucrar la zona macular o fóvea.

Etapa 4B: Desprendimiento subtotal de la retina, incluido la mácula o fóvea.

Etapa 5: Desprendimiento total de la retina, complicada por proliferación de tejido fibroso retrolental.

5A: túnel abierto

5B: túnel cerrado ¹⁻⁴.

El incremento de la dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos posteriores se describe como “enfermedad plus”². La importancia clínica de este hallazgo es que nos indica progresión de retinopatía con un riesgo incrementado de pérdida de la visión en el paciente afectado. Considerado como el indicador más importante para iniciar tratamiento en un paciente con retinopatía.⁶

Enfermedad agresiva posterior, presenta dilatación importante de arterias y venas en los cuatro cuadrantes, así como proliferación fibrovascular. El estadio 1 puede progresar al 3 sin no se trata de inmediato evoluciona a estadio 5.¹

TAMIZAJE RETINOPATIA DEL PREMATURO

El tamizaje de retinopatía del prematuro inició en muchos países a finales de los 80's cuando el grupo CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study) reportó sus primeros resultados positivos con el tratamiento precoz de la enfermedad.⁶ Algunos países han desarrollado criterios y directrices de selección basados en el peso y la edad gestacional de acuerdo con estudios sobre la incidencia de retinopatía del prematuro en su población.¹ El estudio de tamizaje debe coincidir con la segunda fase del desarrollo de retinopatía para poder detectar la severidad y evitar la discapacidad visual.²

La Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología y Estrabismo estipulan que todos los recién nacidos menores de 30 SDG o peso menor a 1500 gr se les debe realizar tamizaje de ROP. Requiriendo aproximadamente 3.2 exámenes durante su valoración. Estas cifras nos orientan a pensar que la ROP es detectada y tratada en pocos centros, por lo que se requiere de recursos humanos entrenados para su detección y manejo.⁹

CRITERIOS DE TAMIZAJE EN MÉXICO

Durante el año 2011 debido a la relevancia de la ROP, la Secretaria de Salud, incorporó el tema de diagnóstico y tratamiento de ROP en la Norma Oficial Mexicana 034 para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento NOM 034, presentada al poder

legislativo en el año 2012. Siendo de manera obligatoria y con implicaciones medico legales la vigilancia de esta patología para beneficio de los niños prematuros mexicanos. ¹ En México la Secretaria de Salud (Guía de práctica clínica) y el grupo ROP de acuerdo con el Lineamiento Técnico para el manejo de la Retinopatía del Prematuro sugieren tamizaje en:

1. Recién nacidos pretérmino de menos de 34 SDG y/o 1750 g de peso al nacimiento.
2. Recién nacidos pretérmino de más de 34 SDG con peso mayor 1750 g que hayan recibido oxígeno suplementario o que a criterio del médico tengan factores de riesgo asociados.
3. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados. ^{1,8,9}

EXÁMEN OFTALMOLOGICO

El examen se realiza con un oftalmoscopio indirecto, un lente de 30 dioptrías o una cámara de retina de campo amplio, con previa dilatación pupilar y aplicación de anestésico tópico. El estudio debe iniciarse a las 4-7 semanas de vida extrauterina y posteriormente cada 1 a 2 semanas según la gravedad de la enfermedad. Reportes recientes sugieren que del 9-40% de los pacientes examinados desarrollaran ROP, y solo un 8% de los pacientes estudiados necesitará tratamiento. ¹⁰

La frecuencia de vigilancia de acuerdo con el Lineamiento Técnico recomienda:

De manera semanal

- Estadio 2.
- ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a la zona II.

De manera quincenal

- ROP en zona II con Estadio 2, sin enfermedad Plus.
- Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP hasta llegar a zona III.
- Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III.

Suspender vigilancia

- En caso de regresión de Preumbral o ROP que se autolimita a las 45 semanas y cuando haya progresión de la vascularización a la zona III.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Considerada como una enfermedad multifactorial, entre los diversos factores de riesgo los más estudiados y con mayor importancia se encuentran:

EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACER

La edad y peso bajo al nacer son de los factores de mayor riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro, ambos factores se relacionan con la inmadurez de la retina neural y vascular y con la vulnerabilidad de la misma hacia agentes externos.⁶ Además de que la edad gestacional baja, incrementa la duración del recién nacido a los insultos postnatales, contribuyendo a un mayor riesgo de desarrollar retinopatía¹¹

TERAPIA CON OXÍGENO

Uno de los factores principales y más estudiados desde el año de 1949 se encuentra el uso de oxígeno suplementario. Szeczy notó que cuando los recién nacidos eran retirados de altas concentraciones de oxígeno, los vasos retinianos se hacían tortuosos.³ Estudios clínicos demostraron que altas concentraciones de oxígeno son tóxicas y aumentan la incidencia de ROP, pero también se observó que concentraciones bajas de oxígeno aumentaron la mortalidad de los pacientes pretérmino. Con el uso de monitorización continua de oxígeno se demostró una incidencia de ROP del 6, 14, 16, y 28% con saturaciones de 70-90, 84-90, 85-95, 88-98 respectivamente. En estudios recientes se ha observado que la saturación ideal para prevenir ROP es del 85-93%¹. El uso prolongado de ventilación mecánica mayor a 7 días ha sido identificado como un factor de riesgo importante para el desarrollo de retinopatía del prematuro¹⁰. En 1992 Flynn y colaboradores encontraron que por cada 12 horas con PO₂ mayor al 80 mmHg, el riesgo de desarrollar ROP se incrementaba el doble.¹⁰ Además las fluctuaciones en las concentraciones de oxígeno durante la primer semana de vida se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro.¹¹

FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF-1)

Muchos de los recién nacidos antes de la semana 33, presenta un incremento lento en el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) hasta después de las 44 SDG. Este factor es muy importante en el crecimiento fetal particularmente durante el tercer trimestre de la gestación⁷ Las concentraciones de IGF-1 dependen del factor nutricional,

infecciones y estrés, siendo este factor esencial para el desarrollo vascular normal de la retina, la falta de IGF se asocia a falta de crecimiento vascular que sintetiza las bases para la posterior neovascularización impulsada por hipoxia. Además, los niveles bajos de IGF-1 se asocian con poca ganancia ponderal, retinopatía del prematuro, incremento de la tasa metabólica, nutrición insuficiente, y patologías agregadas, lo cual resulta en un círculo vicioso.¹ La administración de IGF-1 en ratones con restricción del crecimiento disminuyó el desarrollo de retinopatía, lo que soporta el rol de este factor sobre el desarrollo de la enfermedad^{7,11}.

HIPERGLICEMIA

Los picos de hiperglicemia en prematuros de extremadamente bajo peso y el incremento de los niveles de insulina se asocian a riesgo de retinopatía en grados moderados a severos.¹¹ Estudios animales sugieren que bajo condiciones hipoxicas, las células retinianas de Müller son de las principales fuentes de factores angiogénicos, los cuales se incrementan con niveles elevados de glucosa.¹⁰

INFECCIONES

Las infecciones neonatales, particularmente las fúngicas y los casos de sepsis también se encuentran como factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro. Lundgren et al, reportan que episodios múltiples de infección, incluyendo sepsis y niveles de PCR mayores a 10 mg/dl se asocian a enfermedad posterior agresiva. Como parte de un estado de inflamación que puede actuar como sinergismo con la hiperoxia.¹⁰⁻¹¹

FACTORES GENÉTICOS

Los factores genéticos también se encuentran como parte del desarrollo de retinopatía, la enfermedad ocurre más frecuente en raza blanca, así como en hombres que en mujeres.¹¹ Asociado a niveles maternos más elevados de citosinas pro inflamatorias y factores angiogénicos (VEGF) durante el embarazo.¹⁰

ERITROPOYETINA

Estudios recientes sugieren que la administración temprana de eritropoyetina reduce la fase I de vascularización en modelos de ratones. Y otros estudios retrospectivos han demostrado que la asociación de eritropoyetina y el uso severo de oxígeno inducen el

desarrollo de retinopatía en recién nacidos pretérmino. Por lo que se necesitan más estudios para determinar el tiempo de ventana adecuado para su administración segura ⁷

TRANSFUSIONES

Se cree que el cambio de HbF a HbA con la transfusión, provoca un cambio de oxígeno disponible provocando cambios en el desarrollo de la retina y reduce el crecimiento angiogénico.¹⁰

MATERNOS

Se han realizado estudios donde se observa que la hipertensión durante el embarazo, y el uso de medicación materna durante el embarazo con esteroides, beta bloqueadores y antihistamínicos en los últimos meses del embarazo se relaciona con el desarrollo de ROP.⁶ Entre otro de los factores maternos está el tabaquismo materno, un estudio canadiense encontró asociación con el tabaquismo durante el embarazo, retraso en el crecimiento intrauterino y el desarrollo de ROP.¹⁰

FACTORES NEONATALES

Se ha observado un incremento de ROP en embarazo gemelar.^{6,11} Complicaciones pulmonares del recién nacido como la taquipnea transitoria del recién nacido y apneas se han asociado a uso de ventilación mecánica y oxígeno suplementario y por lo tanto con incremento de ROP, como factor protector se menciona el uso de cafeína, disminuyendo el número de apneas y complicaciones pulmonares que incrementan el riesgo de desarrollar ROP o agravar ROP ya existente. Numerosos estudios muestran asociación del uso de surfactante pulmonar con el desarrollo de retinopatía¹⁰.

DEFICIENTE INCREMENTO PONDERAL POSTNATAL

La pobre ganancia ponderal y el crecimiento posnatal lento se han asociado con el desarrollo de ROP. El primer estudio que relaciona peso bajo y el desarrollo de ROP se realizó por Wallace en el año 2000, donde se recolectaron los pesos de 11 pacientes que sugerían que un peso por debajo del 50% en las primeras 6 semanas de vida, era importante para el desarrollo de formas severas de ROP.⁶ También demostraron que, por cada 60 gr por debajo del peso esperado a las 6 semanas de vida, se asocia con niveles

bajos de IGF-I (hormona anabólica que promueve el desarrollo de vasos retinianos).²⁴ En la corte de CRYO-ROP se describe que por cada 100 gr de ganancia de peso en recién nacido de término se disminuye la posibilidad de desarrollo de ROP en un 27% y cada semana de gestación que se incrementa disminuye la probabilidad de retinopatía un 19%.¹⁰

Numerosos estudios demuestran asociación con en el uso de medicamentos para el cierre de conducto arterioso como indometacina, así como cierre quirúrgico, inmunosupresión y uso de antibióticos.¹⁰

COMORBILIDADES

Esta enfermedad frecuentemente ocurre junto con otras enfermedades neonatales como alteraciones neurológicas, poco crecimiento cerebral, enterocolitis necrotizante, hemorragia interventricular y displasia broncopulmonar, anemia.^{6,11}

FACTORES PROTECTORES

Entre algunos factores protectores se encuentran la lactancia materna ya que contiene niveles de IGF-1, ácido docosahexaenoico y antioxidantes como inositol y vitamina E que sirve como antioxidante y bloqueador de radicales libres y Carotenos. El aporte con omega tres durante la fase 1 y cadenas poliinsaturadas disminuyen la incidencia de ROP en estudios con ratones al suprimir la producción de factor de necrosis tumoral alfa^{7, 10}

TRATAMIENTO

La retinopatía del prematuro en su historia natural, causa grandes costos a la comunidad, ya que causa daño irreversible en la visión, así como un desarrollo psicomotor afectado en los niños.⁶

Existen diferentes alternativas para el tratamiento de retinopatía, la crioterapia mejora significativamente los resultados de ROP severa, usada como manejo de elección en 1988, y como método de primera elección para limitar enfermedades estructurales y funcionales.

Posteriormente se observó que algunos grados de retinopatía podrían presentar regresión a fases previas o progresar a fases avanzadas, por lo que se optó por clasificar la enfermedad en enfermedad no proliferativa, donde se mantendría en vigilancia al paciente y enfermedad proliferativa, donde se iniciaría tratamiento, y de esta manera minimizar los

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

casos de destrucción de la retina innecesarias y maximizar el número de casos con tratamiento que previniera la progresión de daño en la retina.¹¹ Actualmente la terapia con crioterapia está indicada en pacientes con estadio 3, en la zona II o I, con compromiso de 5 o más meridianos continuos, así como tratamiento complementario al láser en los casos de enfermedad posterior que ameritan zonas muy extensas. Como efecto secundario pueden presentar defectos refractométricos como miopía y glaucoma secundario.¹

La terapia con láser fue utilizada por primera vez por Negata en 1967. La fotocoagulación con láser de diodo de 810 nm es en la actualidad uno de los tratamientos de elección. Es un procedimiento menos invasivo y menos traumático, por lo que ha reemplazado a la crioterapia con mejores resultados, así como menor número de efectos adversos. El láser se aplica en la retina avascular periférica cuyo objetivo es dispersar las quemaduras por toda la retina periférica. Algunas de las complicaciones incluyen quemaduras en la córnea e iris, catarata y hemorragias vítreas y de retina. En la terapia con láser la respuesta se observa en 1 a 2 semanas, pudiendo presentar recurrencia en unas semanas.^{2,11} Se sabe que el riesgo de progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con láser es de 15.6%, y de la enfermedad pre umbral del 9.1% y que solamente el 50% de los casos tratados con láser serán exitosos y el 30% de los tratados con criocoagulación.¹

ANTIANGIOGÉNICOS

Se han desarrollado drogas dirigidas a bloquear la acción de factor de crecimiento vascular endotelial con drogas como bevacizumab (Avastin) y ranibizumab (Lucentis), utilizado como terapia inicial, ó como terapia complementaria a la fotocoagulación en pacientes con retinopatía severa, ha mostrado mejores resultados que la terapia láser para las zonas 1 en estadio 3 de retinopatía en enfermedades plus. Otros estudios han mostrado la progresión a estadio 5, persistencia de la avascularidad retiniana y angiogénesis intravítrea observada incluso un año después del tratamiento por lo que es necesario su seguimiento incluso 70 semanas postnatales.⁷ La técnica de inyección con anestesia tópica se realiza asepsia y antisepsia y se coloca un blefaróstato realizando la inyección con aguja calibre 27 del limbo esclerocorneal, dejando antibiótico tópico y finalizando el procedimiento.¹

El desarrollo de los vasos retinianos continúan después del tratamiento con bevacizumab pero el manejo con terapia láser presenta destrucción permanente de la retina periférica.²

El tiempo ideal para el tratamiento debe presentarse a las 35-36 semanas post-concepción.⁶

CIRUGÍA

El cerclaje escleral es recomendado para estadio 4B y 5. La cirugía de vítreo puede ser realizada preferentemente a las 38 a 42 semanas de edad postmensual.

COMPLICACIONES

Entre algunas de las complicaciones que presenta esta patología se encuentran errores de refracción, miopía, estrabismo y ambliopía, desprendimiento de retina, cataratas, glaucoma, que pueden presentarse desde los 6 meses hasta los 31 años, con una media a los 13 años en pacientes con regresión de ROP.²

PRONÓSTICO

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, usualmente remiten las etapas I y II, dejando algunas secuelas anatómicas y cambios funcionales, los cuales no requieren tratamiento específico. Estos pacientes únicamente requieren seguimiento durante el primer año de vida para prevenir ambliopía, estrabismo y corregir errores de refracción⁶

Sin tratamiento la mayoría de los trastornos no proliferativos tienden a regresar, pero incluso los trastornos no proliferativos se asocian con defectos visuales, por lo que es conveniente vigilancia de ametropía, ambliopía o estrabismo. El 80% de los niños con historia severa de retinopatía desarrollan estrabismo durante los primeros 6 años de vida.¹¹

Las etapas 4 y 5 requieren manejo quirúrgico, y presentan peores resultados anatómicos y funcionales, así como un pronóstico pobre posterior a la retinopexia.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La retinopatía del prematuro es una alteración de los vasos sanguíneos de la retina inmadura,¹² aparece en niños prematuros durante las primeras semanas de vida, y provoca alteraciones oculares que impiden el desarrollo visual parcial o totalmente.¹³ se debe detectar mediante un tamizaje rutinario en neonatos de alto riesgo y tratarla dentro de los dos o tres días después de su diagnóstico reduciendo así la incidencia de la ceguera garantizando que todos los niños que están en riesgo sean examinados

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

oportunamente.¹⁴ Es un problema de salud, a nivel internacional se reporta una prevalencia del 20 al 48 % en neonatos menores a 32 semanas de edad gestacional y un peso menor a 1,500 gramos¹⁵. Es la causa principal de ceguera prevenible en más del 80% de los casos en recién nacidos pre término. De los 50,000 niños ciegos por retinopatía del prematuro 24, 000 se encuentran en Latinoamérica¹⁶. En el año 2009 en América Latina se reportó que los recién nacidos menores de 28 SDG tenían una prevalencia del 22-73% y para el 2011 la cifra se modificó de entre 6.6 a 82%.⁹ En México se reporta una prevalencia hasta del 10-45.8 %.¹⁷ A nivel estatal, en Aguascalientes, no se han publicado estudios que nos hablen sobre la prevalencia de la retinopatía del prematuro.¹⁸ Por lo que todos los recién nacidos menores de 34 semanas o con un peso menor a 1750 g deben examinarse para descartar algún estadio de retinopatía. En nuestra institución, el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en los años del 2016-2018 se recibieron 486 neonatos de los cuales 33 (6.7 %) cumplieron criterios según el Lineamiento Técnico de Retinopatía del Prematuro y la Guía de práctica clínica para su envío por el servicio de oftalmología.¹⁹ Son múltiples los factores que se describen para que se desarrolle la retinopatía del prematuro, pero pueden clasificarse en tres grupos: a) grado de inmadurez vascular condicionada por el bajo peso y la baja edad gestacional, b) acción del oxígeno, ya que los niveles elevados y prolongados en sangre obliteran los vulnerables vasos retinianos desencadenando la neovascularización reactiva a la hipoxia y c) factores tisulares como bajos niveles de antioxidantes y metabolitos de la ciclooxigenasa acumulados por sepsis y otros motivos de hipoxia tisular.²⁰⁻²² El número de recién nacidos prematuros ha incrementado hasta alcanzar 7.1% de todos los nacimientos incrementando la tasa de ingreso en las terapias neonatales²³, por lo que es necesario la valoración oftalmológica rutinaria en neonatos de alto riesgo para la detección precoz de la retinopatía del prematuro y favorecer la limitación del daño evitando la progresión hacia la ceguera. No existen reportes en nuestra población de neonatos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales, así como el manejo empleado y la evolución de estos pacientes a corto plazo por lo que los resultados de este estudio servirán para establecer una prevalencia e incidencia a nivel Estatal y determinar acciones tempranas en estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO?

JUSTIFICACIÓN:

El número de recién nacidos prematuros ha incrementado considerablemente, elevando la tasa de ingreso en las terapias neonatales, la retinopatía del prematuro aparece durante las primeras semanas de vida por diversos factores de riesgo a los cuales se encuentran expuestos estos pacientes, siendo una enfermedad causante de ceguera prevenible, debe realizarse una prueba de tamizaje rutinario en todos los neonatos de alto riesgo para buscar la limitación del daño y evitar la progresión hacia la ceguera.

OBJETIVOS:

GENERAL

- Conocer los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro de pacientes neonatos ingresados al Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

ESPECÍFICOS

- Conocer la prevalencia de la retinopatía del prematuro en neonatos ingresados al Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Establecer de manera rutinaria el tamizaje realizado por el servicio de oftalmología a los neonatos de alto riesgo para detección oportuna de la retinopatía del prematuro.

HIPÓTESIS

La prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro en el Hospital Hidalgo son similares a lo reportado en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, ambiespectivo, longitudinal donde se analizaron los pacientes que cumplieron criterios para su envío a Oftalmología por presentar factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro desde enero del 2016 a agosto del 2018. Se enviaron los recién nacidos que cumplieron con criterios para tamizaje oftalmológico según el lineamiento Técnico de Manejo de Retinopatía del prematuro y la Guía de práctica clínica, los criterios de exclusión fueron pacientes sin factores de riesgo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

para el desarrollo de ROP y criterios de eliminación, pacientes con expediente clínico incompleto. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Los pacientes que cumplieron con criterios para su envío a Oftalmología fueron valorados bajo oftalmoscopia indirecta acorde con el Colegio de Oftalmología y la guía de ROP.

Los pacientes fueron examinados por primera vez a las 4 a 6 semanas de vida extrauterina acorde a las semanas de gestación al nacimiento, con exámenes subsecuentes cada semana o de manera quincenal dependiendo de los hallazgos retíales. Se clasificaron de acuerdo con la clasificación internacional de Retinopatía del prematuro, incluyendo el estadio y zona afectada.

Las variables estudiadas incluyeron, edad materna, complicaciones durante el embarazo (diabetes, elevación de la presión arterial, ruptura prematura de membranas), uso prenatal de esteroides. Los factores neonatales incluyeron, edad gestacional al nacimiento, peso, sexo, comorbilidades durante la hospitalización, uso de ventilación mecánica invasiva y uso de oxígeno suplementario, transfusiones sanguíneas, uso de surfactante pulmonar.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Neonatos con peso de ≤ 1750 al nacimiento o edad gestacional de ≤ 34 semanas
- Neonatos con peso al nacimiento de entre 1750 y 2000gr o edad gestacional de > 34 semanas con curso clínico inestable
- Neonatos con tamizaje realizado por el servicio de oftalmología

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Neonatos mayores de > 34 SDG sin factores de riesgo o curso clínico inestable a criterio del médico
- Neonatos con un peso $>$ a 1750 gr sin factores de riesgo o curso clínico inestable a criterio del médico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expediente incompleto

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, por conveniencia

VARIABLES

Variable dependiente

- Retinopatía del prematuro

Variables independientes

- SDG al nacimiento
- Peso al nacimiento
- Embarazo complicado
- Esquema de maduración pulmonar
- Surfactante pulmonar
- Uso de ventilación mecánica
- Días de ventilación mecánica
- Días de otra oxigenoterapia
- Transfusiones
- Comorbilidades
- Tasa de crecimiento
- Días de estancia hospitalaria

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	MEDICIÓN	UNIDADES
Retinopatía del prematuro	Categórica Nominal	Enfermedad neovascular que afecta el desarrollo de la retina con detención del desarrollo vascular normal de la retina del niño prematuro	Diagnóstico clínico por retinoscopio	Grados	Fase I Fase II Fase III Fase IV Fase V
VARIABLE INDEPENDIENTE					
EDAD GESTACIONAL	Cuantitativa	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	Calculado por escala clínica validada de CAPURRO mayores de 30 SDG y BALLARD menores de 30 SDG	Número de semanas de gestación	Semanas de gestación
TIPO DE EMBARAZO	Cualitativo	Presencia de complicaciones durante el embarazo	Curso con complicaciones durante el embarazo	Complicado No complicado	Si / No

COMPLICACIONES	Cualitativo	Patología asociada durante el embarazo	Tipo de patología asociada durante el embarazo	Hipertensión arterial Diabetes Alteraciones de la placenta Gemelar Oligohidramnio Varios	
ESQUEMA DE MADURACION PULMONAR	Cualitativo	Administración de esquema de maduración pulmonar con esteroides	Se administró esquema de maduración pulmonar previo al nacimiento		Si / no
PESO AL NACER	Cuantitativa Métrica continua	Medición del peso que se realiza al momento del nacimiento o dentro de las primeras horas de vida	Peso absoluto al nacimiento tomado de la báscula neonatal	Gramos	Gramos
OXIGENOTERAPIA	Cualitativa nominal Cuantitativa	Uso del oxígeno suplementario con fines terapéuticos.	Paciente que recibió oxígeno suplementario mediante dispositivo durante estancia intrahospitalaria Paciente que recibió oxígeno suplementario mediante otro dispositivo durante estancia intrahospitalaria	a)Presente b) ausente a)Días con oxígeno	
MEDICAMENTOS	Cualitativa	Administración de medicamentos durante la hospitalización	Paciente que recibió medicamentos relacionados con ROP durante su estancia hospitalaria	Tipo de medicamentos administrados 1-Antibióticos 2-Antibióticos / aminas	
GANANCIA PONDERAL	Cuantitativa	Gramos ganados respecto a los días de estancia intrahospitalaria	Gramos que gano al paciente durante su estancia hospitalaria	Gramos	gramos
TASA DE CRECIMIENTO	Cuantitativa	Gramos ganados respecto a días de vida y semanas de gestación	Gramos que ganó el paciente respecto a su peso mínimo y máximo	Gr/kg/día	
TRANSFUSION SANGUINEA	Cualitativa nominal	Transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor).	Paciente que recibió transfusión de terapia intravenosa durante su estancia hospitalaria	a)Presente b)Ausente	
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Cuantitativa	Días de permanencia en hospitalización	Conteo de los días hospitalizados en terapia neonatal	Días hospitalizados cumplidos	
DIAGNOSTICO CLÍNICO	Cualitativa nominal	Identificación de una enfermedad, entidad nosológica o síndrome	Interpretación de la exploración clínica y análisis de laboratorios	CIE-10	
TERAPIA CON SURFACTANTE	Cualitativa nominal	Manejo médico para neonatos con el síndrome de dificultad respiratoria	Registro de aplicación de surfactante al momento del nacimiento	a)aplicado b)no aplicado	

INFECCIONES	Cualitativa nominal	Proceso de multiplicación de organismos patógenos mediante la colonización y/o invasión previa en el huésped con o sin manifestaciones de enfermedad	Presencia de infecciones durante la estancia intrahospitalaria por datos clínicos, laboratorio y gabinete	a) presente b) ausente	
ENIVO OPORTUNO A OFTALMOLOGIA	Cualitativa	Semanas de vida extrauterina en la primer valoración por el servicio de oftalmología	Semanas de vida extrauterina	Envío oportuno según Guías	1. Si 2. No
RETINOPATIA DEL PREMATURO	Cualitativa Nominal	Proliferación vascular de retina con un sobrecrecimiento patológico	Comprobado por retinoscopio	Presente Ausente	
Grado de retinopatía del prematuro	Cuantitativa nominal	Grado de afección observada por retinoscopio según escala	Presencia de retinopatía	Grado I Grado II Grado III Grado IV Grado V	
Terapéutica empleada	Cualitativa nominal	Manejo establecido según grado de retinopatía		Observación Terapia con BEVACIZUBA M	

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**
 - Medidas de tendencia central: media, mediana y moda
 - Medidas de dispersión: Desviación estándar
 - Tablas de frecuencias, análisis univariados y bivariados
- **ESTADÍSTICA INFERENCIAL**
 - Prueba de Chi cuadrada para buscar asociación en variables categóricas, con un alfa de 0.05 y un nivel de confianza del 95%.
 - Cálculo de riesgo relativo con un intervalo del confianza del 95%.

Se utilizaron los programas estadísticos SPSS 20.0 y MINITAB 17.0

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos

Análisis de expedientes clínicos y recolección de datos: 2 médicos, personal de archivo clínico.

Recursos materiales

- Programas estadísticos
- Equipo de cómputo

Recursos financieros

No necesarios.

RESULTADOS

Se recibieron un total de 486 pacientes recién nacidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (205 pacientes) e intermedios neonatales (281 pacientes) del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo del Enero 2016-Agosto 2018, de los cuales 33 pacientes cumplieron con criterios según el Lineamiento Técnico para Retinopatía del Prematuro y la guía de práctica clínica para realizar examen de tamizaje por el servicio de oftalmología por presentar factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro, además de contar con expediente clínico completo.

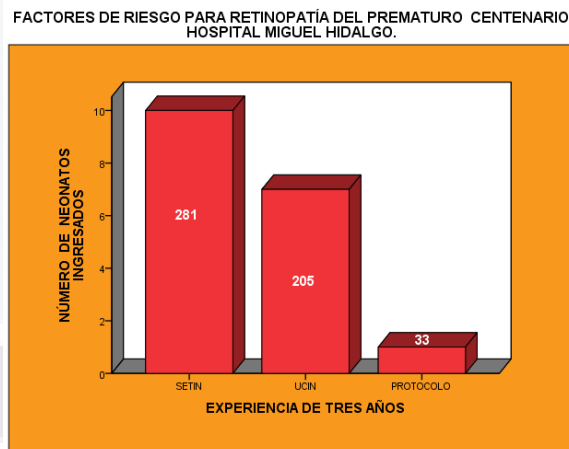


Gráfico 1. Neonatos ingresados a terapias neonatales y neonatos ingresados a protocolo de estudio.

De los 33 pacientes analizados, 17 neonatos (51.5%) corresponden al sexo masculino y 16 pacientes (48.5%) corresponde al sexo femenino.

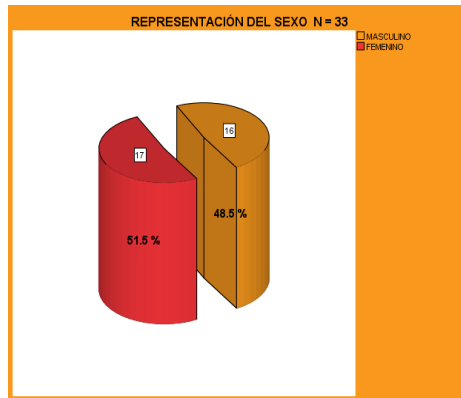


Gráfico 2. Distribución de pacientes por sexo

Entre las principales causas de envío a nuestra unidad se encontraron patologías de origen respiratorio en un 27.3% de los pacientes, seguido de cardiopatías en 8 de los pacientes y trastornos del aparato digestivo en 6 pacientes.

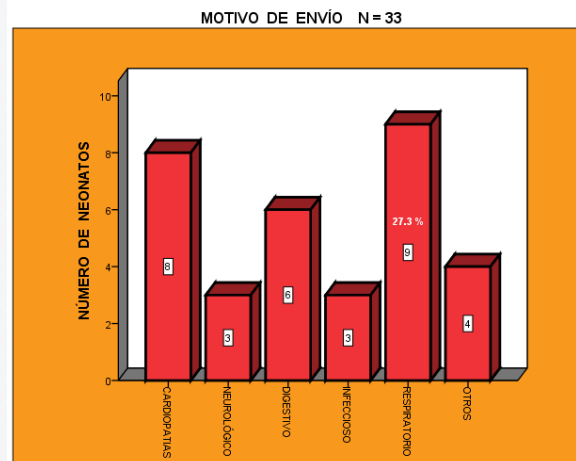


Gráfico 3. Principales motivos de envío al hospital.

La edad gestacional media presentada en los pacientes incluidos en el estudio fue de 30 $SDG \pm 2.09 SDG$, con un peso al nacimiento de 1244 gr ± 318.5 grs.

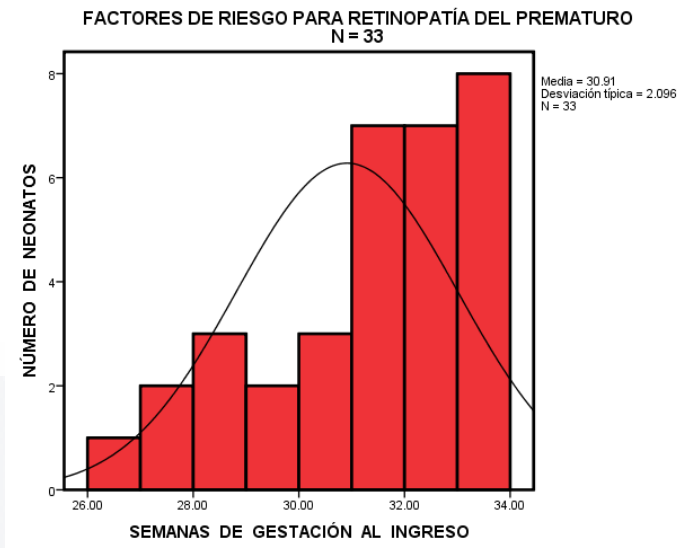


Gráfico 4. Semanas de gestación al ingreso al hospital

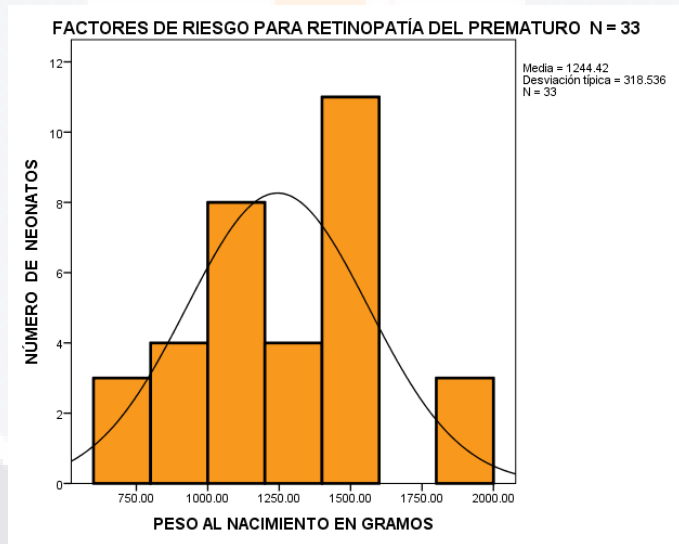


Gráfico 5. Peso al nacimiento en gramos

La edad materna mínima fue de 15 años, con una máxima de 42 años y una edad media reportada fue de 26.1 años con una desviación estándar de ± 8.3 años.

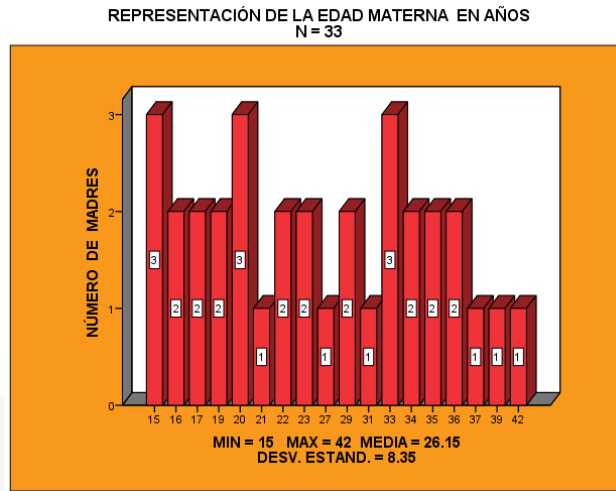


Gráfico 6. Edad materna al momento de parto

Las principales complicaciones presentadas durante el embarazo fueron las infecciones de vías urinarias en un 51.5% como principal factor desencadenante del embarazo pretérmino, seguidas de preeclampsia en un 18.1% de las pacientes.

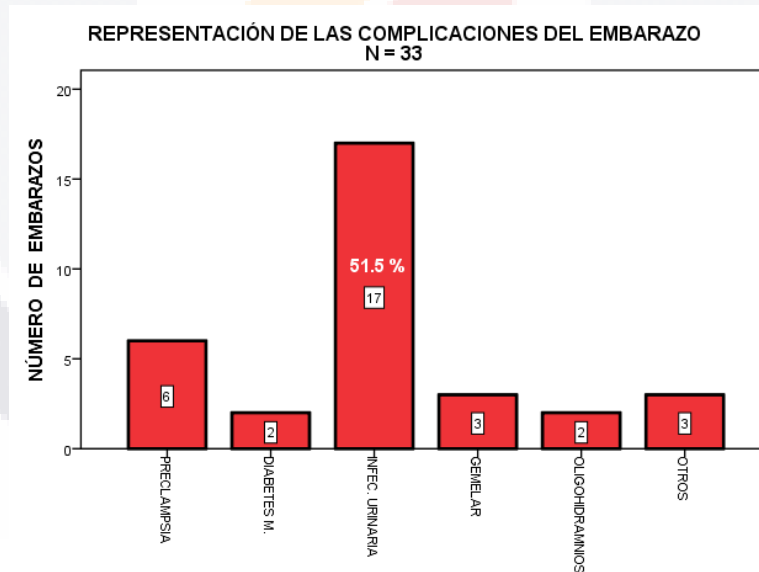


Gráfico 7. Principales complicaciones presentadas durante el embarazo

El 61% de los pacientes recibió inductores de maduración pulmonar y un 24% recibieron terapia con surfactante pulmonar.

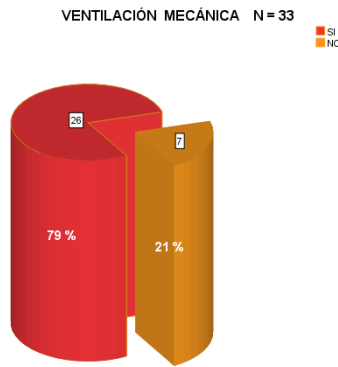


Grafico 8: Uso de ventilación mecánica

26 de los pacientes (79%) requirieron uso de ventilación mecánica, con una media de 13.6 días \pm 16.9 días, progresando a CPAP nasal con una media de 21.6 días.

El 82% de los pacientes requirió transfusión de concentrados eritrocitarios durante su estancia hospitalaria.

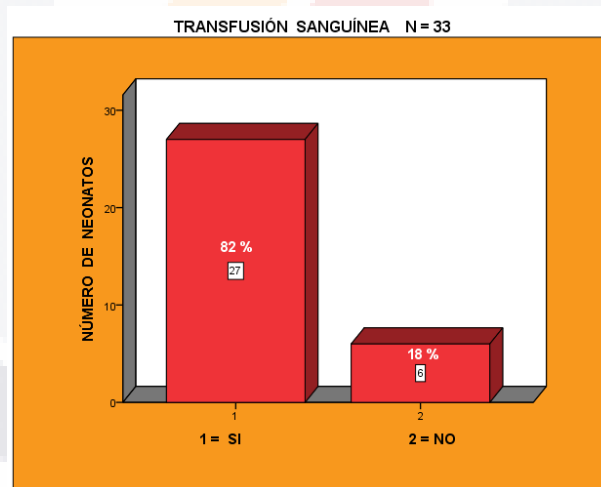


Gráfico9: Pacientes que requirieron transfusiones sanguíneas

La principal comorbilidad que se presentó durante su estancia hospitalaria fue el desarrollo de sepsis en un 31%, requiriendo uso de antibióticos en un 64% y de antibióticos más aminas vasoactivas en un 33%, seguida del desarrollo de displasia broncopulmonar. Con un promedio de 39.5 días de estancia intrahospitalaria con una desviación estándar de \pm 26.5 días.

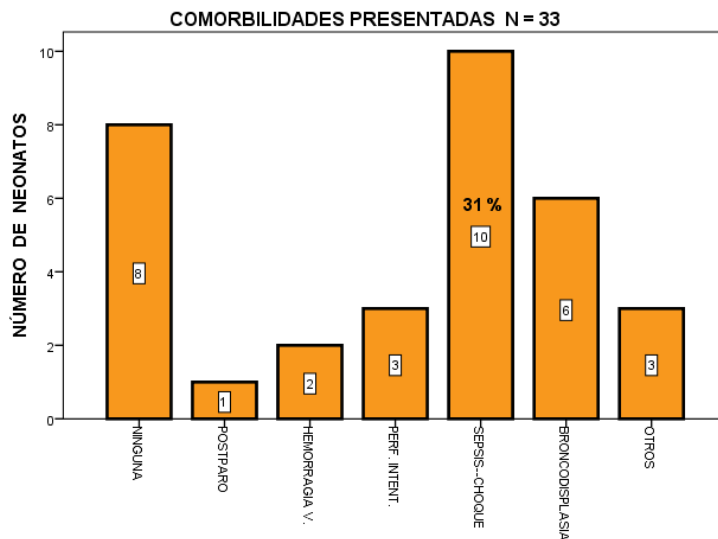


Gráfico 10. Comorbilidades presentadas

Se observó una ganancia ponderal esperada (15-18gr/kg/día) en un 27% de los pacientes. Y una ganancia ponderal por debajo a lo esperado en el 73% de los pacientes

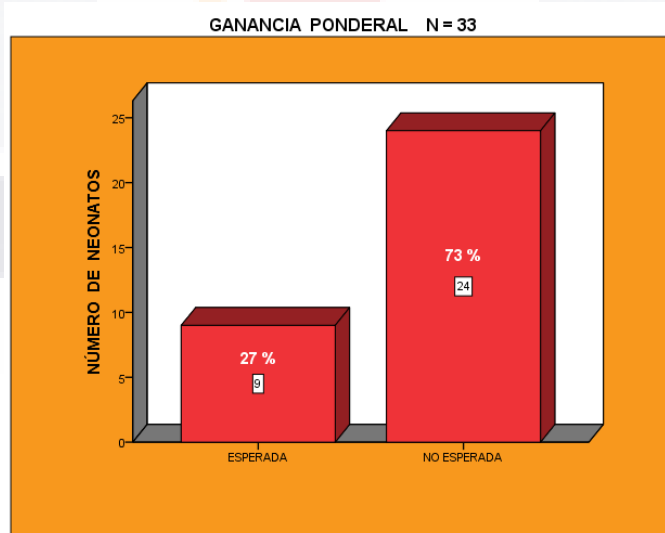


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes con ganancia ponderal esperada

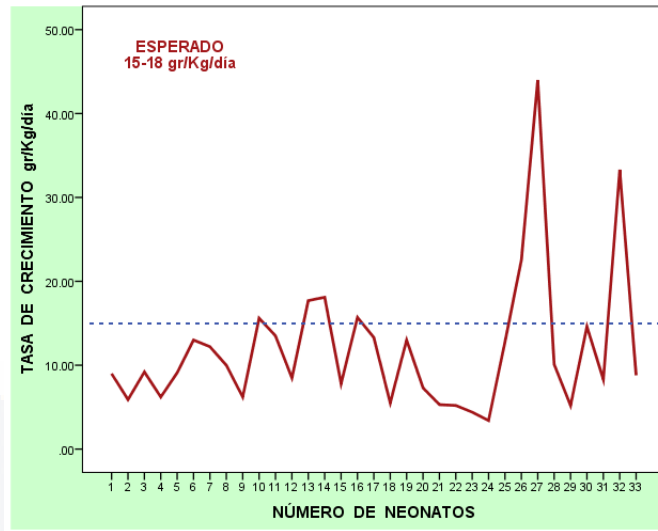


Gráfico 12. Tasa de crecimiento (grkgdía.)

Del total de 33 pacientes analizados, 26 presentaron resultados en el estudio de tamizaje sin alteraciones que corresponde al 79% y 7 pacientes desarrollaron algún grado de Retinopatía lo que corresponde al 21%, con una mayor prevalencia en la Zona II en un 86%. De los cuales 3 pacientes desarrollaron retinopatía grado I y 4 pacientes retinopatía grado II.

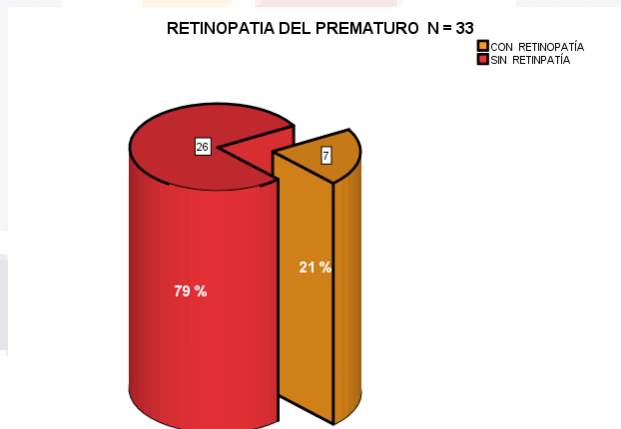


Gráfico 13. Pacientes con desarrollo de retinopatía del prematuro

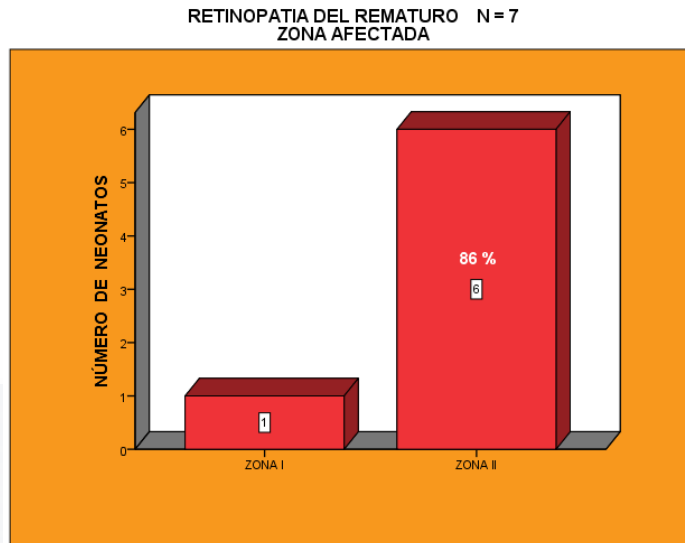


Gráfico 14. Zona de desarrollo de retinopatía

De los 7 pacientes que desarrollaron algún grado de retinopatía, 5 pacientes (71%) se mantuvieron bajo vigilancia con revisiones semanales o quincenales según los hallazgos encontrados en los exámenes con involución de la enfermedad sin requerir otro tipo de tratamiento. Y dos pacientes (28.5%) requirieron tratamiento con inhibidor de la angiogénesis por progresiones de la enfermedad de Estadio II a Estadio III, continuando bajo vigilancia por la consulta de oftalmología hasta presentar involución de la enfermedad.

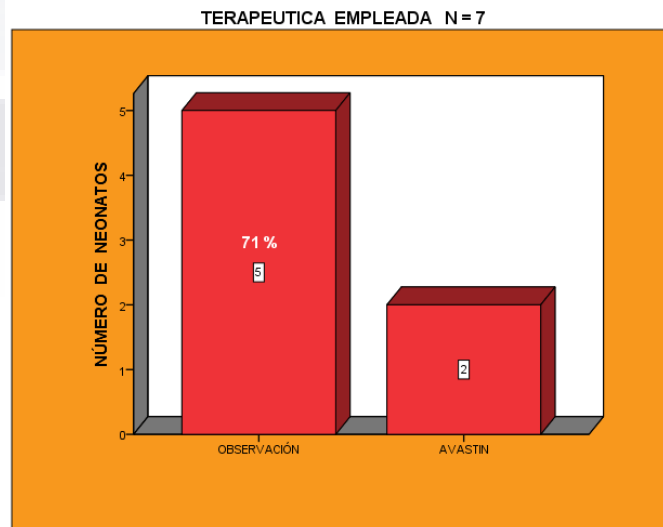


Gráfico 15. Tratamiento empleado en retinopatía del prematuro

En cuanto a los múltiples factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad estudiados, se realizó un análisis de relación entre los factores de riesgo y el desarrollo de Retinopatía del prematuro por medio de la prueba exacta de Fisher, donde se encontró una significancia estadística en este estudio presentar un peso al nacimiento menor a 1000 gr, con una P 0.042, el uso de oxigenoterapia mayor a 30 días P<0.027, el uso de antibioticoterapia e inotrópicos con una p<0.002. y presentar como principal patología asociada el desarrollo de sepsis P<0.001 como factores determinantes para el desarrollo de retinopatía del prematuro en nuestro estudio.

Retinopatía del prematuro. Análisis estadístico de los factores de riesgo CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO						
Variable superior	Retinopatía de prematuro (%)	Sin retinopatía del prematuro número (%)	Valor P	Riesgo Relativo	IC inferior	95%
Peso al nacer ≤ 1,000	4 (57.1)	6 (23)	0.042	3.714	1.22	11.23
Edad ≤ 28 SDG	3 (42.9)	3 (11.5)	0.930	2.234	0.99	14.55
Género	4 (57.1)	12 (46.2)	0.463	1.238	5.77	2.658
Esteroide prenatal	4 (57.1)	10 (60.6)	0.581	0.929	0.457	1.888
Surfactante	1 (14.3)	7 (26.9)	0.444	0.531	0.780	3.626
>10 días de intubación	5 (71.4)	12 (46.2)	0.225	1.548	0.828	2.894
>30 días con oxígeno	5 (71.4)	11 (33.3)	0.027	3.095	1.331	7.197
Antibióticos/Aminas	6 (85.7)	5 (19.2)	0.002	4.457	1.917	10.364
Transfusión/eritrocitos	6 (85.7)	21 (80.8)	0.624	1.061	0.743	1.515
Sepsis /choque	6 (85.7)	4 (14.5)	0.001	5.571	2.153	14.418
Hemorragia intraventricular	1 (14.3)	1 (3.8)	0.384	3.714	0.264	5.314
Etiología respiratoria	3 (42.9)	6 (23.1)	0.277	1.875	0.614	2.436
*Valor P prueba exacta de Fisher						

Tabla 2. Análisis estadístico de factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía del prematuro

DISCUSIÓN

La retinopatía del prematuro es una enfermedad que se encuentra en incremento en países en desarrollo debido al incremento en la supervivencia de recién nacidos pretérmino. Es la primera causa de ceguera prevenible en el paciente pretérmino por lo que es necesario realizar examen oftalmológico en los pacientes con factores de riesgo, por lo que el principal objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y analizar los principales factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía en la unidad de Cuidados intensivos e intermedios neonatales del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Del total de recién nacidos ingresados a las unidades intensivas e intermedias neonatales durante el periodo del 2016-2018, se analizaron 33 pacientes de los cuales el 21% desarrolló algún grado de retinopatía del prematuro presentando una prevalencia similar a la reportada en la guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro 2015 donde se habla de una prevalencia del 10-41.8%. Siendo menor en comparación de los países desarrollados donde el 40-50% de sus pacientes desarrollan algún grado de retinopatía.⁵ En nuestro estudio se observó una mayor incidencia de retinopatía del prematuro en pacientes del sexo femenino en un 71% contra 28% del sexo masculino, diferente a lo reportado en la literatura donde se menciona una mayor predisposición en el sexo masculino. En nuestro estudio no se encontró una significancia estadística ante el uso de inductores de madurez pulmonar o uso de terapia con surfactante pulmonar. El 79% de los pacientes con retinopatía se mantuvo con vigilancia con exámenes de retina subsecuentes de manera a semanal o quincenal hasta observar involución del estadio clasificándose como enfermedad no proliferativa como lo mencionado en la literatura los cuales no requirieron algún tipo de tratamientos invasivos en la retina, mientras que el 28.5% de los pacientes requirió manejo con antiangiogénico por progresión de la enfermedad siendo mayor a lo reportado por el Centro neonatal Canadiense donde se habla que un 5-7% de sus pacientes con retinopatía de tipo proliferativa requieren algún tratamiento invasivo.⁵

Para realizar el análisis inferencial, fue necesario dicotomizar los factores de riesgo investigados para determinar por medio de la prueba exacta de Fisher si existe o no existe asociación en los neonatos de nuestro estudio que presentaron retinopatía del prematuro, son múltiples los factores que describe la literatura para que se desarrolle la retinopatía del prematuro, en nuestro estudio la clasificamos en tres grupos:

a) Grado de inmadurez vascular condicionada por el bajo peso y la baja edad gestacional, de los cuales, la edad gestacional no demostró una asociación con el desarrollo de ROP a pesar de ser uno de los factores de riesgo más estudiados y de mayor importancia en esta patología, en nuestro estudio el grupo de los neonatos con peso igual o menor a 1000 gramos presentaron un valor P de 0.042, lo cual revela significancia estadística y nos traduce que hay una asociación para el desarrollo de retinopatía en los pacientes con un peso menor 1000gr, además calculamos el riesgo relativo que fue de 3.714 con un IC del 95 % inferior de 1.22 y superior de 11.23, lo cual quiere decir que si el neonato pesa igual o menor a 1000 gramos, tiene 3.7 veces más riesgo de presentar retinopatía del prematuro que si tienen un peso mayor a 1000 gramos. Lo cual coincide con los estudios de países desarrollados donde el mayor número de pacientes que presentan retinopatía son los prematuros de peso extremadamente bajo, esto condicionado por un mayor tiempo sometido los insultos externos neonatales provocando un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.¹¹

b) Acción del oxígeno, ya que los niveles elevados y prolongados en sangre obliteran los vulnerables vasos retinianos desencadenando la neovascularización reactiva a la hipoxia, en lo que respecta a este grupo de factores de riesgo, analizamos la etiología respiratoria como motivo de ingreso, el uso de esteroide prenatal como inductores de madurez pulmonar, aplicación de surfactante, más de 10 días de intubación orotraqueal, transfusión de eritrocitos y más de 30 días de recibir oxigenoterapia. De todos, los factores analizados el único que reveló una significancia estadística con un valor P de 0.027 fue el grupo de neonatos que recibió oxígeno por más de 30 días, con un riesgo relativo de 3.094 y un intervalo de confianza del 95 % con límite inferior de 1.331 y un límite superior de 7.197, lo cual quiere decir que en nuestro estudio los neonatos que reciben oxígeno por más de 30 días tienen 3 veces más riesgo de presentar retinopatía que los que reciben oxígeno menor a 30 días. Diferente a lo demostrado en por Kim y colaboradores donde se observó como factor de riesgo para el desarrollo de ROP con tan solo 7 días de uso de ventilación mecánica¹⁰

c) Factores tisulares como bajos niveles de antioxidantes y metabolitos de la ciclooxigenasa acumulados por sepsis y otros motivos de hipoxia tisular en éste rubro, analizamos los pacientes que presentaron hemorragia intracraneal pero no obtuvimos significancia estadística, sin embargo en el grupo de neonatos que recibieron aporte aminérgico y administración de antibióticos resultaron con un valor P de 0.002 con

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un riesgo relativo de 4.457 y un intervalo de confianza del 95 % con límite inferior de 1.917 y límite superior de 10.364. El grupo de neonatos que presentaron sepsis y algún tipo de choque presentaron un valor P de 0.001 y un riesgo relativo de 5.571 con un intervalo de confianza del 95 % con límite inferior de 7.153 y superior de 14.418, lo cual quiere decir que si un neonato presenta sepsis o choque séptico tiene 7 veces más riesgo de presentar retinopatía que si no presenta sepsis algún tipo de choque. Además podemos observar que de todos los factores de riesgo que investigamos la sepsis y el estado de choque es la que tiene mayor significancia estadística y mayor cálculo de riesgo relativo.

De los pacientes enviados a oftalmología 24 no presentaron la ganancia ponderal esperada para su edad gestacional y de esos el 25% (6/24), desarrolló retinopatía del prematuro, mientras que del grupo que si presentó una adecuada ganancia ponderal solo uno los pacientes desarrolló retinopatía del prematuro. Por lo que la pobre ganancia ponderal esperada debe considerarse como factor de importancia en este estudio como factor pronóstico para el desarrollo de retinopatía, tal como lo mencionado por Wallace y el estudio de CRYO-ROP relacionado a niveles bajos de IGF-1 y mayor riesgo de comorbilidades asociadas al presentar pobre incremento ponderal.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que la incidencia de retinopatía del prematuro en nuestra unidad del 21% de los pacientes analizados.

De los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo se encuentran el tener un peso al nacimiento menor a 1000 gr, cursar con enfermedad infecciosa como sepsis o choque séptico, presentar una pobre ganancia ponderal, el uso de antibióticos y aminos, así como el uso de terapia con oxígeno mayor a 30 días.

El 28.5% de los pacientes con retinopatía requirió uso de terapia antiangiogénica mayor a lo reportado en la literatura probablemente secundario a que somos una unidad de Referencia donde se encuentran pacientes con complicaciones importantes además del riesgo de prematuridad, peso bajo, se reciben pacientes con patologías, cardíacas, digestivas, neurológicas, entre otras. Lo cual representa implicaciones económicas mayores por eso la importancia de realizar medidas preventivas como uso de oxigenoterapia con niveles de seguridad, retiro temprano de oxígeno para evitar el desarrollo de retinopatía, inicio de nutrición parenteral el primer día de vida, así como

estímulo enteral oportuno y manejos intensivos en las patologías asociadas encontradas en nuestros pacientes, medidas que ya se realizan en nuestra unidad pero que sin embargo mostraron ser factores de riesgo aun con significancia importante para el desarrollo de la enfermedad por lo que este estudio pretende concientizar sobre el envío oportuno a tamizaje de retinopatía en especial a los pacientes con los factores de riesgo mencionados en nuestra unidad y de esta manera realizar diagnósticos oportunos y otorgar un tratamiento adecuado para evitar la presencia de ceguera e incapacidad funcional en estos pacientes.

GLOSARIO

1. **Recién nacido pretérmino:** Producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación.
2. **Prematuro extremo:** Recién nacido de menos de 28 semanas.
3. **Prematuro tardío:** Recién nacido de 32 a 37 semanas.
4. **Retinopatía del prematuro:** Enfermedad neovascular que afecta el desarrollo de la retina, con detención del desarrollo neuronal y vascular normal de la retina del niño prematuro, presentando mecanismos compensatorios patológicos que resultan en una aberrante vascularización de la retina.
5. **Enfermedad plus:** incremento de la dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos posteriores.
6. **Factor de crecimiento vascular endotelial:** proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis y en la angiogénesis.
7. **Angiogénesis:** Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes.
8. **Vasculogénesis:** Proceso de formación de los vasos sanguíneos a partir de células endoteliales progenitoras (angioblastos), las cuales migran y se fusionan con otras células endoteliales progenitoras y se diferencian en células endoteliales mientras forman nuevos vasos.
9. **Antiangiogénico:** Agente químico o biológico que inhibe o reduce la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.
10. **Factor de crecimiento similar a la insulina:** Proteína elaborada por el cuerpo que estimula el crecimiento de muchos tipos de células.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz H. et al. Retinopatía del Prematuro, Grupo ROP México, <http://www.ropmexico.org.mx>.
2. Sharma MD, Deborah K, Identification and Treatment of Retinopathy of Prematurity: Update 2017, Neoreviews 2017; 18:e84.
3. Hartnett ME, Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity, Survey of Ophthalmology 62 (2017) 257-276.
4. Carolyn W. Deborah K et al, Longitudinal Postnatal Weight Measurements for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Arch Ophthalmol. 2010 April; 128(4) 443-447.
5. Jefferies AL; Retinopathy of prematurity: An update on Screening and management, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Paediatr Child Health 2016;21.(2): 101-104.
6. Tartaella MB, Fortes Filho JB, Retinopathy of Prematurity, e-Oftalmo.CBO: Rev Dig Oftalmol. 2016;2 (4): 1-15.
7. Hartnett M. Penn JS, et al, Mechanism and Management of Retinopathy of Prematurity, N Engl J Med 2010 December 27; 367 (26): 2515-2526.
8. Mitchell AJ, Green A., Jeffs DA., Robertson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. Advances in Neonatal Care 2011, Aug;11(4):291-7.
9. Guía de Práctica Clínica, Detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaria de Salud; 2 de junio de 2015.
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
10. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF, Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance, Survey of Ophthalmology (2018).
11. Hellstrom A., Lois E, Smith MD, Dammann O. Retinopathy of prematurity, Lancet. 2013 October 26; 382 (9902): 1445-1457.
12. Fernández R., Toledo .Y, García Y, Rodríguez M, García O.Incidencia de la retinopatía del prematuro en el bajo peso. Revista Cubana Oftalmología. 2010; 23(Sup 1):580-589.

13. Torres M. Retinopatía de la prematuridad en Ciudad de La Habana: factores que influyen en su desarrollo [tesis doctoral]. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2011.
14. Lomuto C, et al. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. Arch Argent Pediatr.
15. Seydel N., et al. Caracterización de la retinopatía de la prematuridad en neonatos con factores de riesgo. *Medisur*. 2016, vol.9, n.6.
16. Reyes AC, Campuzano M, Pardo RV. Prevalencia de retinopatía en el prematuro. Arch investigación materno-infantil 2011;3 (3) 132-137.
17. Rodríguez H., 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(5):275-80.
18. INEGI 2016. Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
19. Archivo Clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
20. Merritt JC, Kraybill EN. Retrolental fibroplasia: a five-year experience in a tertiary perinatal center. Ann Ophthalmol 2014;18(2):65-7.
21. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, Buckley EB, Bawol R, Goldberg R, et al. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. Ophthalmology 2016;94(6):620-9.
22. Prendiville A, Schulenburg WE. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. Arch Dis Child 2015;63(5):522-7.
23. Montes Cantillo, M. Retinopatía del prematuro. Rev. Pediatrics 2015; 15(8): 123-145.
24. Lois S. Pathogenesis of retinopathy of prematurity Seminars in Neonatology (2003) 8, 469-473.
25. Stutchfield CJ. Et al, Foetal haemoglobin blood transfusión, and retinopathy of prematurity in very preterm infants; a pilot prospective cohort study. Eye 2017, 1-5, Springer Nature.

ANEXO A

Cuadro I. Momento de la primera exploración:

Edad gestacional al nacimiento	Edad del examen inicial	
	Edad post-menstrual	Edad cronológica
22	30-31	8-9
23	30-31	7-8
24	30-31	6-7
25	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-36	4-5
32	36-37	4-5

Tabla3. Examen inicial según edad gestacional al nacimiento. Tomado de Guía de práctica clínica Detección, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del prematuro, actualización 2015. Cenetec