

# LA PREECLAMPSIA Y SU RELACION CON LA RETINOPATIA DE LA PREMATURIDAD EN RECIEN NACIDOS DE MUY BAJO PESO. INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2013-2014

Augusto Chafloque Cervantes<sup>1</sup> & Evelyn M. Aspajo Tejada<sup>2</sup>

## RESUMEN

La Retinopatía de la Prematuridad (ROP) es una retinopatía vaso-proliferativa que afecta a los recién nacidos inmaduros cuya etiología es aún desconocida. Algunos estudios han sugerido la asociación entre la preeclampsia y ésta patología. Se hizo un estudio para demostrar si la preeclampsia se relaciona con la incidencia de retinopatía en los recién nacidos prematuros en el Instituto Nacional Materno Perinatal. El estudio retrospectivo, comparativo longitudinal de casos –control, comprende a prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 grs.) y menor de 32 semanas, nacidos entre el 1° de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2014 que cumplieron con los criterios de inclusión. Se consideró 201 pacientes y éstos fueron divididos en dos grupos, uno con el antecedente de haber nacido de madre preeclámptica (estudio) y otro sin este antecedente (control). Ambos grupos, fueron homogéneos en edad, sexo peso. Se comparó la incidencia de ROP en ambos grupos, presentando algún grado de ROP 25 de 97 pacientes con el antecedente de haber nacido de madre preeclámptica (25,8 %) y 34 de 104 pacientes sin el antecedente de haber nacido de madre preeclámptica (32,7 %). Se determinó que no hubo relación entre la incidencia de ROP y madre pre eclámptica (OR) 0,71 IC 95 % (0,4-1,3). Se concluye que la preeclampsia no es un factor de riesgo para desarrollar ROP en nacidos prematuros de muy bajo peso pero si existe relación con la severidad de ROP.

**Palabras clave:** Retinopatía del prematuro Preeclampsia; Muy bajo peso al nacer (Source:MeSH NLM).

## PREECLAMPSIA AND ITS RELATIONSHIP WITH RETINOPATHY OF PREMATURITY NEWBORN IN VERY LOW BIRTH WEIGHT. PERINATAL MATERNAL NATIONAL INSTITUTE 2013-2014

### ABSTRACT

Retinopathy of Prematurity (ROP) is a vaso-proliferative retinopathy affecting immature infants whose etiology is still unknown. Some studies have suggested an association between preeclampsia and this pathology. A study was conducted to show whether preeclampsia is related to the incidence of retinopathy in preterm infants in the National Maternal and Perinatal Institute. The retrospective, longitudinal -control comparative cases study involves premature very low birth weight (<1500 g.) And less than 32 weeks, born between January 1, 2013 to December 31, 2014 that met inclusion criteria. 201 patients were considered and they were divided into two groups, one with a history of having been born of preeclamptic mother (studio) and one without this background (control). Both groups were homogeneous in age, sex, weight. the incidence of ROP in both groups were compared, showing some degree of ROP 25 of 97 patients with a history of having been born of preeclamptic mother (25,8%) and 34 of 104 patients without a history of being born of preeclamptic mother (32,7%) . It was determined that there was no relationship between the incidence of ROP and pre eclamptic mother (OR) 0,71 (95% CI 0,4-1,3). It is concluded that pre-eclampsia is not a risk factor for developing ROP in premature infants with very low weight but if there is a relationship with the severity of ROP.

**Key words:** Preeclampsia Retinopathy of prematurity; Very low birth weight (Source:MeSH NLM).

## INTRODUCCION

La Retinopatía de la Prematuridad (ROP) es una retinopatía vaso-proliferativa periférica que acontece en recién nacidos inmaduros cuya etiología es aún desconocida. Fue descrita por primera vez en el año de 1942 por Terry quien la denominó Fibroplasia Retrolental y la relacionó con varias causas, tales como infecciones maternas, deficiencia de vitaminas y anoxia<sup>1,2</sup>. Pueden influir factores raciales, ya que en la raza negra se ha demostrado que hay una menor incidencia de esta afección, mientras que

en la raza oriental hay una tendencia mayor a desarrollar la misma, desconociéndose las probables causas<sup>3</sup>. La ROP causa pérdida de la visión en mayor número de lactantes prematuros cada año, a pesar de los adelantos en el tratamiento<sup>4</sup>. En la búsqueda de las maneras de prevenir la enfermedad, la presencia de la preeclampsia como causa muy común de prematuridad, ha sido una hipótesis natural, ya que el prematuro normalmente no está en el útero en un ambiente hipoxico. Con el estudio de la fisiopatología y los avances médicos, en el siglo pasado se decide llamarla Retinopatía de la Prematuridad<sup>5</sup>. La

<sup>1</sup> Médico Oftalmólogo. Profesor Principal de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Jefe del Servicio de Oftalmología. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Optómetra. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima-Perú.

incidencia es mayor mientras menor es el peso en el nacimiento y la edad gestacional del recién nacido<sup>6,7</sup>.

Para la comunidad científica, la identificación de la preeclampsia como factor de riesgo de la ROP permitirá entender mejor ésta enfermedad, así como de facilitar el desarrollo de medidas de promoción y prevención de la misma. Por ello, teniendo en cuenta que en nuestro país existen múltiples factores de riesgo aún en estudio; que en las últimas décadas asistimos al desarrollo de nuevas teorías que explican el mecanismo fisiopatológico de enfermedades por acumulo de radicales libres, causadas por estrés oxidativo del producto en el útero y a pesar que existen estudios que han analizado estos procesos en prematuros describiendo un mayor grado de estrés oxidativo en éstos últimos, la literatura médica publicada hasta el momento en relación a la preeclampsia y ROP es escasa y adolece de sustento demostrable.

Esta es la motivación para realizar este trabajo, con el objetivo de identificar si la preeclampsia materna en el recién nacido (RN) induce a la aparición de la ROP, así mismo según la bibliografía revisada, en nuestro país no existen estudios que evalúen la preeclampsia y la incidencia de la ROP, por lo que creemos que la presente investigación aportará una evidencia para la realización de futuros trabajos similares y su resultado permitirá tomar medidas preventivas de éste problema de salud en nuestro país.

En los niños con peso de nacimiento menor a 1,500 gramos, la incidencia oscila entre 24 y 50%; alcanzando hasta 90% en los neonatos con peso menor a 750 gramos<sup>8</sup>. En los últimos años, con el equipamiento cada vez más sofisticado de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), la sobrevida de los recién nacidos de muy bajo peso ha aumentado considerablemente, incrementando el número de niños con ROP<sup>4,9</sup>. El estudio de los vasos sanguíneos con la oftalmoscopia indirecta ha mejorado el diagnóstico<sup>10</sup>. En la actualidad es importante la búsqueda del inicio de la interrupción del crecimiento de los vasos retinales precozmente, llamado ROP grado 1, a fin de tomar medidas preventivas para mejorar el manejo de la ROP<sup>11</sup>.

La preeclampsia es un desorden multisistémico con una incidencia de hasta 7.5% a nivel mundial<sup>12</sup>. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, en el periodo 2005-2011 se encontró una incidencia del 6.4%, de los cuales 19.5% de madres con preeclampsia tuvieron recién nacidos pretérminos<sup>13</sup>.

Algunos estudios han sugerido la asociación entre la preeclampsia y ésta retinopatía, mediante la evaluación del curso fisiopatológico y su relación con la incidencia, mientras que en otros estudios la preeclampsia se comporta como un factor protector en el curso de ésta enfermedad.

En nuestro país no se han realizado estudios que asocien la preeclampsia con esta alteración de la vasculatura

retinal, por lo que la presente investigación contribuirá como evidencia científica de la importancia de la preeclampsia en el normal crecimiento de los vasos de la retina de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer y trataremos de explicar la implicancia que tiene la preeclampsia sobre los factores que dirigen la arquitectura vascular de la retina en crecimiento, como es el caso de la retina de los recién nacidos de muy bajo peso y corta edad gestacional.

## MATERIAL Y METODOS

**Tipo de estudio:** Retrospectivo y longitudinal, Comparativo,

**Diseño.** Estudio casos –control donde a 97 recién nacidos de madres con preeclampsia (grupo experimental) y 104 recién nacidos de bajo peso nacidos de madres sin preeclampsia (grupo de control) se les realizó seguimiento de fondo de ojo semanal cumplidas las 32 semanas de edad gestacional, con la finalidad de encontrar algún grado de Retinopatía del Prematuro (ROP). Toda la información fue digitada en una base de datos y para realizar el análisis se aplicó estadística descriptiva y estadística inferencial con un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ .

### Tipo de medida de resultado

Retinopatía del Prematuro (ROP): Cualquier estadio de retinopatía a partir de la semana 32 de edad gestacional, observado por Oftalmoscopia Binocular Indirecta, lupa de 20 dioptrías positivas y pupila dilatada.

### Definición de grupos

Primer grupo: prematuros de muy bajo peso recién nacidos de madres con preeclampsia que presentaban o no retinopatía (grupo estudio). El segundo grupo: prematuro de muy bajo peso recién nacidos de madres sin preeclampsia que presentaban o no retinopatía (grupo control).

### Método.

Estudio casos -control donde a 97 recién nacidos de madres con preeclampsia (grupo experimental) y 104 recién nacidos de bajo peso nacidos de madres sin preeclampsia (grupo de control) se le realizó seguimiento de fondo de ojo semanal cumplidas las 32 semanas de edad gestacional, con la finalidad de encontrar algún grado de Retinopatía del Prematuro (ROP), elección por conveniencia y que cumplieran con los criterios de exclusión como el no haber tenido soporte ventilatorio, no presentar cardiopatía congénita acianótica, ausencia de sepsis y anemia severa, haber tenido la administración de surfactante, de corticoides y haber sobrevivido los primeros treinta días de vida.

## Técnica

Observación documental de registros de la hoja del Centro Latino Americano de Perinatología (CLAP) del Departamento de Neonatología del Instituto Materno Perinatal. Observación directa estructurada para el registro de Seguimiento de ROP del Servicio de Oftalmología del Instituto Materno Perinatal.

## Instrumento

Hoja de registro de las historias clínicas con los nombres de los prematuros nacidos de madres con preeclampsia (grupo experimental) y recién nacidos de bajo peso nacidos de madres sin preeclampsia (grupo de control) y a quienes se le realizó el consentimiento informado de los padres en ambos grupos.

Ficha de Seguimiento semanal oftalmológico (Anexo 2).

## Procedimiento

En todos los casos, se recolectaron los datos en la ficha de Seguimiento oftalmológico neonatal semanal y se realizó el consentimiento informado de los padres para el examen de diagnóstico. El vaciado de datos del prematuro se obtuvo de la hoja CLAP de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y los hallazgos del fondo de ojo de cada caso fueron registrados por un técnico asistente.

## Protocolo de asignación del estudio.

El protocolo se inició con la identificación de los posibles recién nacidos de madres con preeclampsia pertenecientes a las áreas de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales A (UCIN-A) y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales B (UCIN-B). La asignación fue para indicar qué recién nacido iba al grupo estudio y cual al grupo de control. Al inicio de la evaluación oftalmológica se pedía que durante el examen no se tenga ninguna información del recién nacido para que el oftalmólogo no identificase los pacientes de cada grupo (nacidos de madres con y sin preeclampsia), evitando cualquier subjetividad. Las evaluaciones se hicieron con oftalmoscopio indirecto por el un mismo evaluador al llegar a la semana 32 de edad gestacional, posteriormente se registraba cada semana quienes presentaban algún grado de retinopatía o si el fondo de ojo era normal.

## Examen del fondo de ojo.

Se realizó en la sala de UCI neonatal e Servicio de Intermedios por un único médico examinador quién en todos los casos no conocía datos del prematuro examinado. El diagnóstico del estado del fondo de ojo se hizo con oftalmoscopio binocular indirecto y una lupa de 20 dioptrías positivas. Previamente se dilató la pupila con gotas midriáticas de Tropicamida al 0,5 % y Fenilefrina al

2,5 % mezcladas en partes iguales (1:1) siendo la dosis de 1 gota cada 15 minutos en cada ojo por 3 veces una hora antes del examen.

## Análisis Estadístico.

Se utilizó los test Chi-cuadrado y Riesgo Relativo, con la ayuda del programa estadístico EPI-INFO y SPSS versión 13.

## RESULTADOS

En la tabla 1 con el fin de determinar si hay nivel de asociación entre la ROP con los grupos de casos y control, se ha realizado la comparación de incidencias, obteniéndose un odds ratio de 0,71 (0,4-1,3) con 95% de intervalo de confianza (IC) que nos demuestra que no hay asociación entre ambos grupos. Así mismo, podemos describir el total de pacientes estudiados 201 pacientes, de los cuales 97 pacientes eran nacidos de madres con preeclampsia (casos) y 104 pacientes eran nacidos de madres sin preeclampsia (grupo control). De los 97 nacidos de madres con preeclampsia hicieron algún grado de ROP 25 pacientes (25,77%) y de los 104 nacidos de madres sin preeclampsia hicieron algún grado de ROP 34 pacientes (32,69 %).

**Tabla 1.** Relación entre la presencia de Retinopatía de la Prematuridad con los grupos madres con preeclampsia (MCP) y madres sin preeclampsia (MSP).

|                        | CON<br>RETINOPATIA | SIN<br>RETINOPATIA | OR (IC 95%)    |
|------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| <b>MCP<br/>N = 97</b>  | 25                 | 72                 | 0,71 (0,4-1,3) |
| <b>MSP<br/>N = 104</b> | 34                 | 70                 |                |
| Total                  | 59                 | 142                |                |

La tabla 2 que relaciona grupos madres con preeclampsia (MCP) y los grados de ROP, la mayor frecuencia relativa de madres sin preeclampsia (MCP-si) la tienen los pacientes con ROP grado 2 con un 72%, comparado con ROP leve (grado 1) cuyo porcentaje es de 47,1%, y con los casos de fondo de ojo normal que llegan a 49,3% (grado 0). Esto nos plantea el interrogante de averiguar qué

**Tabla 2.** Madres con preeclampsia (MCP) y Grados de ROP

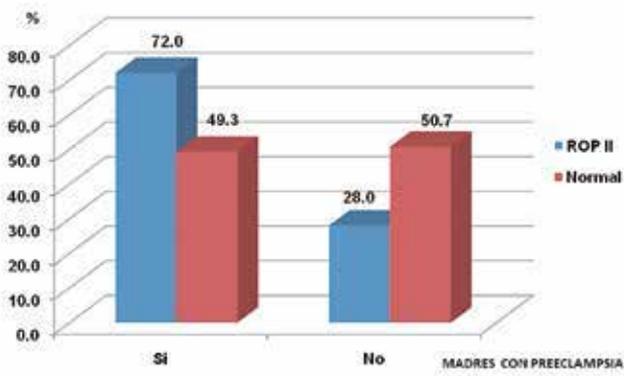
| MCP       | GRADOS DE RETINOPATÍA |      |       |      |       |      | TOTAL |      |
|-----------|-----------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|           | ROP 0                 |      | ROP 1 |      | ROP 2 |      | N     | %    |
| <b>SI</b> | 72                    | 50,7 | 18    | 52,9 | 7     | 28,0 | 97    | 48,3 |
| <b>NO</b> | 70                    | 49,3 | 16    | 47,1 | 18    | 72,0 | 104   | 51,7 |
| Total     | 142                   | 100  | 34    | 100  | 25    | 100  | 201   | 100  |

(p=0,093)

**Tabla 3.** Madres con pre eclampsia (MCP) y Grado 2 de ROP

| MCP          | GRADO DE ROP |            |            |            | TOTAL      |            |
|--------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|              | ROP 2        |            | NORMAL     |            |            |            |
|              | N            | %          | N          | %          | N          | %          |
| SI           | 7            | 28,0       | 72         | 50,7       | 79         | 47,3       |
| NO           | 18           | 72,0       | 70         | 49,3       | 88         | 52,7       |
| <b>TOTAL</b> | <b>25</b>    | <b>100</b> | <b>142</b> | <b>100</b> | <b>167</b> | <b>100</b> |

$\chi^2 = 4,396$  ( $p=0,036$ )



**Gráfico 1.** Comparación de la retinopatía grado 2 y grado 0 en relación con casos de madres con preeclampsia (MCP)

relación existe entre los casos madres sin preeclampsia (MCP-no) que llegaron al nivel de retinopatía grado 2 con los casos madres con preeclampsia (MCP-si) y no hicieron ROP (grado 0).

De la Tabla anterior tenemos la tabla 3. En ella hacemos la comparación entre los pacientes con retinopatía grado 2, con aquellos con el diagnóstico de fondo de ojo normal, por lo que podemos concluir con un nivel de confianza del 95% que casos madres con preeclampsia (MCP) se relaciona con la presencia grado de ROP 2 ( $p = 0,036$ ), es decir, los pacientes casos madres con preeclampsia (MCP) tendrían un mayor porcentaje de retinopatía grado 2 (72,0%) en relación con los pacientes con el diagnóstico de fondo de ojo normal o grado 0 (49,3%). Esta relación se explica también en el gráfico 1.

**DISCUSIÓN**

La Retinopatía de la prematuridad es una causa frecuente de ceguera infantil; la más frecuente en países desarrollados y una de las tres causas más comunes de pérdida visual severa en países en desarrollo y genera secuelas irreversibles y discapacidad funcional tardía en los niños sino no son diagnosticados y tratados oportunamente. Es importante conocer que es una patología potencialmente evitable cuando se diagnostica

y se trata precozmente de tal manera que se puede evitar la ceguera en niños y que su presencia es más severa en países en desarrollo, comparada con los países desarrollados por lo que es importante usar mejores criterios de diagnóstico precoz e investigar más los factores de riesgo según cada país y su población infantil. Los factores de riesgo son estudiados permanentemente y existen algunos ya demostrados como el exceso de oxígeno, la persistencia del ductus arterioso, la anemia severa, sepsis, raza, sexo y otras decenas de factores por demostrar y que deben ser investigadas, entre ellas la intensidad y exposición precoz a la luz en tejidos sensibles como la retina.

Los trabajos que relacionan la preeclampsia con la aparición de ésta patología son difíciles de evaluar debido a los múltiples factores involucrados, como hemos comentado anteriormente. Con la revisión bibliográfica realizada, escasa, por cierto, hemos encontrado que se reportan resultados que niegan esta posibilidad de relación y otras que la favorecen. En nuestro estudio el seguimiento semanal realizado en todos los recién nacidos de bajo peso, en la UCIN y Servicio de Intermedios del Instituto Nacional Materno Perinatal nos ha permitido obtener una base de datos confiable en la que se ha tomando especial cuidado para su recolección y en particular con la presencia de Preeclampsia en el grupo de control. Los resultados obtenidos son similares a trabajos realizados en otros países cuyos autores consideran que la Preeclampsia no es factor de riesgo para la aparición de retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer <sup>16,17</sup>.

En el presente estudio la edad gestacional al igual que en otros trabajos como es obvio de esperar si es un factor de riesgo para la presencia de ROP, confirmándose que ésta sigue siendo uno de los factores más importante en su aparición <sup>18-23</sup>. Existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de la alteración vascular de la retina en prematuros de muy bajo peso al nacer que son la causa de ROP y que están identificados en la literatura mundial. Sin embargo, el papel de la Preeclampsia en el desarrollo de ésta enfermedad, no ha sido abordado adecuadamente y el presente estudio contrasta en parte con otros resultados que, consideran que la Preeclampsia en el recién nacido de muy bajo peso debe ser o no tomado en cuenta, para la presencia de ROP.

En nuestro estudio encontramos que no existe relación con un aumento en la incidencia de la ROP y coincide con el estudio de Gotsch et al, quien reportó que no existe relación y que la preeclampsia mas bien podía constituir un factor protector para ROP porque al ser un estado antiangiogénicos, disminuye la proliferación vascular observada en ROP. La ROP severa se ha asociado también a otras enfermedades en las que puede estar implicada la lesión por estrés oxidativo <sup>6,24,25</sup>, para el presente estudio los casos madres sin preeclampsia (MSP) resultó estar asociada con grados menos severos de ROP (grado uno) en

relación con los casos de madres con preeclampsia (MSP), comportándose por lo tanto como un factor de protección para la severidad de esta retinopatía, hallazgo que no ha sido tomado en cuenta en otros estudios relacionados a el efecto los casos madres sin preeclampsia (MSP) en prematuros. La retina como tejido nervioso consume abundante oxígeno y su crecimiento por lo tanto es rápido<sup>26</sup>. Esto aunado a los casos de madres con preeclampsia (MCP) en los prematuros y la elevada velocidad de la curva de crecimiento en ellos, podría explicar de alguna manera el daño en la retina y la aparición del grado 2 de ROP<sup>27</sup>. Se trataría de un daño celular por radicales libres por la preeclampsia ;empero, este estudio no pretende llegar a los aspectos bioquímicos y moleculares por exceso tisular de radicales libres, pero si pretende ser una evidencia clínica de que la preeclampsia es un factor para la aparición de los grados más severos de ROP, sugerido en otros trabajos<sup>28-30</sup> y permite plantear nuevas interrogantes en la fisiopatología de ésta y otras alteraciones vasculares de la retina de los recién nacidos prematuros ,así como pretende servir de motivación para realizar otras investigaciones que contribuyan a disminuir la frecuencia de ésta patología considerada como “primera causa de ceguera infantil ” a nivel mundial buscando prevenir sus efectos en forma precoz valorados en trabajos recientes<sup>29,31</sup>.

## CONCLUSIONES

La pre eclampsia no está relacionada con una mayor incidencia de Retinopatía de la Prematuridad en recién nacidos de muy bajo peso.

La pre eclampsia se relaciona con grados más severos de Retinopatía de la Prematuridad en recién nacidos de muy bajo peso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology: screening examination of premature. *Pediatrics*. 2004; 108: 809- 11.
- Laws D, Shaw D.E, Robinson J, Janes H.S, Fielder A.R. Retinopathy of prematurity: a prospective study. Review at six months. *Eye*. 2004; 6 : 477 – 83.
- Mathew O.P, Roberts J.L, Thach B.T. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *J. Pediatrics*. 2004; 108: 809 – 11.
- Penn J.S. Supplemental Therapeutic Oxygen for Pre-threshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP). A randomized, controlled trial. : Primary outcomes. *Pediatrics* .2004; 105: 295-310.
- Dani C, Reali M.F, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli F.F. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum. Dev.* 2005; 62: 57-63.
- Brooks S.E, Marcus D.M, Gillis D, Pirie E, Johnson M.H, Bhatia J. Evaluation of risk factor. *Int. Ophthalmos*. 2004; (1): 6. 21.
- Termote JUM, Donders ART, Schaliij-Delfos NE, Lenselink CH, Derken van Angeren CS, Lissone SCJL, et al. Can screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol. Neonate*. 2005; 88: 92-7.
- Lee S.K, Normand C, McMillan D, Ohlsson A, Vincer M, Lyons C. Evidence for changing guidelines for routine screening for retinopathy of prematurity. *Arch. Pediatric Adolesc Med* 2001; 155:387-95.
- Reynolds J.D. The management of Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Drugs*. 2003; 06: 263– 74.
- Good W. V Early treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group .Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans .Am. Ophthalmology Soc.* 2004; 102: 233-48.
- De Jonge M.H, Ferrone P.J, Trese M.T. Diodo laser ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 365-67.
- Wallis AB, SaftlasAFet al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J. Hypertens.* 2008 May;21(5):521-6. Epub 2008 Mar 13.
- Base de datos Servicio Ginecología Hospital Nacional Cayetano Heredia
- Hilal Ozkan et al. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatal Med* 39 (2011): 523-527
- Zayed et al. New-Onset Maternal Gestational Hypertension and Risk of retinopathy of Prematurity. *IOVS*, October 2010; 51(10):4983-4987.
- Gotsch F, Romero R et al. Preeclampsia and small for- gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: Soluble Tie-2. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:389-402.
- Joaõ Borges Fortes Filho, et al. Maternal Preeclampsia protects preterm infants against severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr* 2011; 158:372-6.
- Termote J, Schaliij-Delfos N.E, Brouwers H.A, Donders A.T, Cats B.P. New developments in neonatology: Less severe retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 142-8.
- Palmer E.A, Hardy R.J, Dobson V, Phelps D.L, Quinn E, SummersC. G. 15 years outcomes following threshold retinopathy of prematurity final results from the multicenter trial of retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol*. 2005; 123: 311-8.
- Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants less 1250 grams is associated with improved short- and long-term outcomes. *J.Perinatol* 2006; 26: 700-05.
- Rodríguez-Hurtado F.J, Cañizares J.M 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
- Lavalle V.A, Flores N.G, Solares P.M, Pérez B.M.M, de la Fuente T.M.A. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Rev Mex Pediatr.* 2005; 72: 221-5.
- Grunauera N, Iriondo Sanza M, Serra Castanerab A, Krauel Vidala J, Jiménez González R. Retinopatía del prematuro.Casuística de 1995-2005.Hospital Universitario Saint Joan de Dèu.España.2005; 106:50-3

24. Rowlands E, Ionides A.C, Chinn S, Mackinnon H, Davey C.C. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 933-35.
25. Christiansen S.P, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J. Pediatr. Ophthalmol Strabismus.* 2002; 39: 157-165.
26. Gariano, R.F. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2003; 22: 295-99.
27. Chow LC, Wright KW, Sola A. Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 2003; 111: 339- 45
28. Chow L.C, Writh K.W, Sola A. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia *An. Pediatr.* 2005; 62: 48-63.
29. Askin D.F, Diehl-Jones W. Retinopathy of prematurity. *Crit. Care Nurs. Clinic North Am.* 2009; 21:213-33.
30. Phelps D.L, Watts J.L. Early preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2001:..CD000122.
31. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Effect of retinal ablative therapy for threshold of prematurity. *Arch. Ophthalmology.*2004; 120: 1120-5.

## ORCID iDs

Augusto Chafloque Cervantes

 <https://orcid.org/0000-0003-2401-0273>