

## Factores de riesgo en la Retinopatía del Prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara

Zepeda-Romero Luz Consuelo, Padilla-Muñoz Horacio, Aguirre-Jáuregui Óscar Miguel, González-Sánchez Ricardo, Plascencia-Alonso Melissa, Peña-Pérez Magda Lorena, Muñoz-Ruvalcaba Karina Muñoz, Mesa-Anguiano Alonso, Aguilar-Rodríguez Fernando, Pérez-Rulfo-Ibarra Daniel, Avalos-Huizar Luis Manuel, Martínez-Verónica Ricardo y Angulo Castellanos Eusebio.

### Autor para correspondencia

Luz Consuelo Zepeda-Romero; Clínica de retinopatía del prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Calle Hospital 278. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: [drconsuelo@yahoo.com](mailto:drconsuelo@yahoo.com)

**Palabras clave:** Retinopatía del prematuro, oxigenoterapia, ceguera infantil.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity, oxygen therapy, child blindness.

REVISTA MÉDICA MD, Año 5, número 4, mayo - julio 2014, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. [www.revistamedicamd.com](http://www.revistamedicamd.com), [md.revistamedica@gmail.com](mailto:md.revistamedica@gmail.com). Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de julio de 2014.





## Factores de riesgo en la Retinopatía del Prematuro en UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara

Zepeda-Romero LC<sup>a,b</sup>, Padilla-Muñoz H<sup>i</sup>, Aguirre-Jáuregui OM<sup>b,c</sup>, González-Sánchez R<sup>i,k</sup>, Plascencia-Alonso M, Peña-Pérez ML, Muñoz-Ruvalcaba K, Mesa-Anguiano A, Aguilar-Rodríguez F, Pérez-Rulfo-Ibarra D, Ávalos-Huizar LM<sup>i,k</sup>, Martínez-Verónica R, Angulo-Castellanos E<sup>j</sup>

### Resumen

#### Introducción

La ceguera es la discapacidad con más afectación médico-social de los seres humanos, en los últimos tiempos la retinopatía del prematuro (ROP) emerge como una causa importante de discapacidad visual y ceguera en la República Mexicana. Los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación expuestos al uso excesivo de oxígeno u otras modalidades terapéuticas en la terapia intensiva desencadenan mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de esta enfermedad. Es muy importante conocer los factores de riesgo en cada unidad de cuidado intensivo neonatal. Nos dimos a la tarea de conocer estos factores de riesgo en la unidad de cuidados intensivos neonatales externos (UCINEX) del Hospital Civil de Guadalajara.

a. Clínica de Retinopatía del Prematuro, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, MX.

c. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

d. Servicio de Oftalmología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

e. Servicio de Oftalmología, Hospital General Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, MX.

f. Programa Nacional de Servicio Social en Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

g. Programa de Servicio Social de Vinculación, Universidad de Guadalajara, MX.

h. Departamento de Enseñanza Pediátrica, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

i. Servicio de UCINEX, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

j. Jefe de la División de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

k. Servicio de Pediatría, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

l. Servicio de UCIN. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

#### Material y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles realizado en el periodo del 2011 al 2012, donde se agruparon los pacientes de acuerdo a características similares para poder establecer los factores de riesgo. Para análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney debido a la curva no simétrica de distribución de los datos. Se determinó asociación con razón de momios (OR) de los factores de riesgo asociados a retinopatía quirúrgica y no quirúrgica. Se determinó nivel de significancia estadística una p menor 0.05 y se utilizó una base de datos desarrollada en Excel (Microsoft Office).

#### Resultados

Las variables con significancia estadística en nuestro estudio fueron el uso inadecuado de oxígeno, las transfusiones y el uso de eritropoyetina.

#### Discusión

Se requiere de manera urgente establecer políticas correctivas para el uso adecuado del oxígeno, la prevención de sepsis, y el uso racional de sangre y hemoderivados, entre otras acciones. La prevención es la mejor medicina y en ROP es la piedra angular.

**Palabras clave:** *Retinopatía del prematuro (ROP), oxigenoterapia, ceguera infantil.*

#### Autor para correspondencia

Zepeda-Romero Luz Consuelo; Clínica de retinopatía del prematuro, Hospital Civil de Guadalajara, Calle Hospital 278. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, MX.

C o r r e o e l e c t r ó n i c o : drconsuelo@yahoo.com

# Risk factors in retinopathy of prematurity in UCINEX in the Civil Hospital of Guadalajara

## Abstract

### Introduction.

*Blindness is the handicap with most medic-social affection in the human being, in these times retinopathy of prematurity (ROP) emerge as an important cause of visual handicap and blindness in the Mexican Republic. Premature newborns under the 32 weeks' gestation exposed to the excessive use of oxygen or other therapeutic methods in intensive therapy unchain physiological mechanisms for the development of the disease. It is important to be aware of the risk factors in each unit of neonatal intensive care. We undertook the task of familiarizing with these factors in the neonatal intensive care unit in the Civil Hospital of Guadalajara.*

### Material y Methods.

We studied cases and controls performed during the period of 2011 to 2012, where the patients were grouped according to the similar characteristics to establish the risk factors. For the inferential analysis of quantitative variables we used the Mann-Whitney U test due to the asymmetric curve of data distribution. Association was determined with odds ratio (OR) of risk factors associated to surgical and non-surgical retinopathy. We determined  $p < 0.05$  for the level of statistical significance and a database using Excel (Microsoft Office).

### Results.

The variables with statistical significance in our study were: inadequate use of oxygen, transfusions and the use of erythropoietin.

### Discussion.

It is of utmost importance establishing correct policies for the adequate use of oxygen, sepsis prevention and the rational use of blood and blood products, among other actions. The prevention is the best medicine and in ROP is a cornerstone.

**Key Words:** Retinopathy of prematurity, oxygen therapy, child blindness.

## Introducción

En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Internacional para Prevención de Ceguera y varias organizaciones no gubernamentales desarrollaron el programa “Visión 2020, el derecho a la visión” para la eliminación de la ceguera preventible.<sup>1,6</sup> La lucha contra la ceguera infantil es una prioridad dentro de este programa que ha trazado estrategias específicas para cada región de acuerdo a las causas de ceguera y características poblacionales de cada una.<sup>24</sup>

Se ha identificado la ROP como la principal causa de ceguera infantil en México, debido al incremento de la sobrevida de prematuros más extremos y las características del cuidado neonatal.<sup>1,5,16-18</sup>

La retinopatía del prematuro, es una enfermedad vasoproliferativa de origen multifactorial, que afecta principalmente al recién nacido pretérmino de muy bajo peso, provocando alteraciones oculares que resultan en ceguera irreversible o algún grado de discapacidad visual a muy temprana edad.<sup>7,8</sup>

Se conoce que la exposición no controlada al oxígeno es un factor de gran importancia,<sup>9</sup> destacando entre otros factores asociados el uso de eritropoyetina recombinante, nutrición parenteral, persistencia del conducto arterioso, sepsis y hemorragia intraventricular entre otras.

A pesar de los múltiples estudios realizados no existe uniformidad de criterios en cuanto a cuales son los factores

asociados para el desarrollo y severidad de la ROP, ya que son peculiaridades de los sistemas locales de salud.

La detección oportuna de ROP es muy importante ya que la ceguera es prevenible hasta el 90% de los casos. Por tanto es importante conocer los factores de riesgo en la población para establecer las medidas preventivas pertinentes, evitando así discapacidad visual la cual tiene un alto costo económico, social y familiar.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron en el estudio un total de 59 recién nacidos prematuros que cumplieron los criterios de inclusión. Correspondientes a los pacientes ingresados en enero de 2010 a diciembre de 2012 en la unidad de cuidados intensivos neonatales externos del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

### Criterios de inclusión

Recién nacidos prematuros que ingresaron a la UCINEX en la primer semana de vida extrauterina, peso al nacimiento igual o menor de 1750 gramos, edad gestacional igual o menor de 34 semanas, pacientes que presentaran al menos uno de los siguientes eventos neonatales: administración de eritropoyetina, transfusión sanguínea, oxígeno, ventilación mecánica, presencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV) e infecciones.

### Revisión de retinopatía

Se realizó oftalmoscopia indirecta por oftalmólogo neonatal experto a todos los RN prematuros incluidos en el estudio, con aplicación de colirios midriáticos y anestésicos. El primer examen se efectuó en la tercera semana de vida extrauterina, y los siguientes cada semana hasta que la retina completó su vascularización.

### Análisis estadístico

Para análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney debido a la curva no simétrica de distribución de los datos. Se determinó asociación con razón de momios de los factores de riesgo asociados a retinopatía quirúrgica y no quirúrgica. Se determinó nivel de significancia estadística una p menor 0.05. Se utilizó una base de datos desarrollada en Excel®.

### Resultados

Durante el periodo de estudio comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2012 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Externos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde un total de 3127 recién nacidos, prematuros 938 (30%), incluidos en el protocolo de ROP 156, encontrando una prevalencia global de retinopatía del prematuro tipo I del 10%.

Se incluyeron en el estudio un total de 59 recién nacidos prematuros con diagnóstico de Retinopatía del prematuro. Dividiendo nuestro estudio en 2 grupos; el Grupo A n=42 presentaron retinopatía que no fue tratada quirúrgicamente, solo ameritó vigilancia y Grupo B n=17 que presentó criterios quirúrgicos por lo que requirieron tratamiento con

**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes con ROP distribuidos por grupos de estudio

Característica	ROP NO QX n = 42	ROP QX n = 17	p
Sexo			
Masculino, n (%)	22 ( 52)	9 (53)	0.969
Femenino, n (%)	20 (48)	8 (47)	
Peso al nacimiento, med (rango)	1150 (630-2230)	1078 (675-1995)	
Semanas edad gestacional, med (Rango)	30 (25-35)	29 (25-34.5)	0.825
Edad gestacional al diagnóstico, med (rango)	36 (30-37)	35 (32-37)	0.003
Días de hospitalización, med (rango)	47 (5-122)	56 (11-141)	0.000
Días de oxígeno, med (rango)	14 (0-82)	26 (0-108)	0.000
Días de Ventilación mecánica, med (rango)	11 (0-54)	14(0-95)	0.000

ROP, retinopatía del prematuro; QX, quirúrgico.

**Tabla 2.** Características clínicas de prematuros con retinopatía de prematuro por grupos de estudio según tratamiento

Característica	ROP NO QX n = 42 (%)	ROP QX n = 17 (%)	p
Displasia broncopulmonar	8 (19)	8 (47)	0.028
Síndrome de dificultad resp	38 (90)	15 (88)	0.370
Hemorragia intraventricular	4 (17)	3 (18)	0.382
Sépsis neonatal	32 (76)	14 (82)	0.713
Fungemia	2 (4)	0 (0)	0.360
Transfusiones	22 (52)	14 (82)	0.033
Eritropoyetina humana	4 (9)	7 (41)	0.005
Persistencia conducto arterioso	4 (9)	2 (5)	0.796
Nutrición Parenteral Total	7 (17)	13 (76)	0.000

ROP, retinopatía del prematuro; QX, quirúrgico.

láser.

En cuanto a las características clínicas de los neonatos se observa ligero predominio del sexo masculino, aunque no significativo casi encontrando una relación de 1:1 con el sexo femenino. Encontramos diferencias en las semanas de edad gestacional, 30 semanas para el grupo no intervenido contra 29 semanas del intervenido así como diferencias en el peso al nacimiento; grupo A: 1150 gramos (rango 630 a 2230) comparado con, grupo B: 1078 gramos ( rango de 675 a 1995). Los días de estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de niños tratados comparado con los niños que no ameritaron cirugía (56 días con rango de 11 a 141 contra 47 días con rango de 5 a 122 días). Los días de oxígeno también mayores en el grupo quirúrgico (26 contra 14 días con sus respectivos rangos de mínimo y máximo), así como los días de intubación endotraqueal 14 contra 11 días.

En cuanto a las características clínicas sobresalientes de los pacientes prematuros con retinopatía se encontró displasia broncopulmonar en el 47% de los pacientes que ameritaron cirugía contra el 19% de los no quirúrgicos. Otros problemas estadísticamente significativos fueron las transfusiones de hemoderivados, 82% del total de pacientes quirúrgicos contra el 52% de quien no requirió cirugía, al igual el uso de la eritropoyetina humana con 41% comparado con 9% y Nutrición parenteral total 76 vs 17%.

Los parámetros que no tuvieron diferencia estadísticamente importante fue síndrome de dificultad respiratoria (88 vs 90%), hemorragia intraventricular (18 vs 17%), sepsis neonatal (82 vs 76%), fungemia (0 vs 4%) y persistencia de conducto arterioso (5 vs 9%).

Los factores de asociación fueron evaluados con razón de momios (OR) encontrando valores significativos como uso de eritropoyetina humana (6.65 IC 1.36-34.8), peso al nacimiento menor de 1000 gramos (OR 4.03 IC 1.06-15.74), y

**Tabla 3.** Nivel de asociación de situaciones clínicas con necesidad de manejo quirúrgico de retinopatía del prematuro

Condición	OR	IC 95%
Sexo masculino	1.02	0.29 – 3.65
Displasia broncopulmonar	3.78	0.95 – 15.48
Síndrome de dificultad respiratoria	0.79	0.11 – 7.02
Hemorragia intraventricular	2.04	0.31 – 12.91
Sepsis neonatal	1.31	0.26 – 7.25
Fungemia	0.00	0.00 – 10.69
Transfusiones de PG	4.24	0.93 – 21.92
Eritropoyetina humana	6.65	1.36 – 34.89
Persistencia de conducto arterioso	1.27	0.19 – 9.49
Nutrición parenteral	16.2	3.46 – 84.96
Prematurez < 30 semanas	1.18	0.33 – 4.30
Peso nacimiento <1000 g	4.03	1.06 – 15.74

OR, razón de momios; IC, intervalo de confianza; PG, paquete globular.

nutrición parenteral (OR 16.2 IC 3.46-84.96). Los datos no significativos fueron sexo masculino (OR 1.02 IC 0.29-3.65), transfusión de hemoderivados (OR 4.24, IC 0.93-21.92), displasia broncopulmonar (OR 3.78 IC 0.95-15.48), síndrome de dificultad respiratoria (OR 0.79 IC 0.11-7.02), hemorragia intraventricular (OR 2.04 IC 0.31-12.91), sepsis neonatal (OR 1.31 IC 0.26-7.25), fungemia (OR 0.00 IC 0.00-10.69), persistencia de conducto arterioso (OR 1.27 IC 0.19-9.49).

## Discusión

En este estudio se identificó la prematurez extrema, la displasia broncopulmonar y transfusiones de hemoderivados, así como el uso de nutrición parenteral y eritropoyetina, como factores de riesgo para el desarrollo de ROP; multiplicando las posibilidades de presentación de la enfermedad.<sup>1-5</sup>

Una tercera parte de los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso al protocolo de detección de ROP desarrollaron la enfermedad y de estos 28% necesitaron tratamiento quirúrgico.<sup>2,3</sup>

La frecuencia de ROP identificada en este estudio, realizado en un periodo de evaluación de dos años, fue encontrada dentro de lo reportado en diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>16-18</sup>

Los resultados obtenidos en cuanto a prevalencia de ROP quirúrgica no varían mucho de los estudios ya reportados en estudios realizados en países en vías de desarrollo como Brasil<sup>10</sup> y Colombia<sup>11</sup>.

Se resaltan los factores que tuvieron mayor peso estadístico y científico, para la causalidad de ROP los cuales son: el peso al nacimiento del producto, las semanas de edad gestacional,

los días de hospitalización, días de exposición del neonato al oxígeno, días de intubación, el uso de eritropoyetina y hemoderivados.<sup>2,4</sup>

En la razón de momios los factores que tuvieron mayor probabilidad de manejo quirúrgico fueron: el peso menor a 1000 gr al nacimiento, el uso de eritropoyetina y nutrición parenteral. Aunque no se encontró en este estudio significancia por las transfusiones, el síndrome de dificultad respiratoria y la displasia broncopulmonar son factores ya asociados debido a estudios previos.

El uso de NPT se asoció a un riesgo mayor para el desarrollo de ROP quirúrgica, el cual es un dato que refleja la gravedad del paciente; los pacientes con vía oral se benefician de leche humana con prolactina y otros factores como IGF-1 que se han descrito brindan cierto grado de protección para la enfermedad.<sup>19</sup> También aumentó el riesgo, el uso de EPO que produce un incremento de factores de crecimiento entre ellos el VEGF el cual influye en el desarrollo y presentación de ROP.<sup>12</sup>

La displasia broncopulmonar (DBP) y la retinopatía del prematuro son dos enfermedades prototípico de lesión hiperóxica en población pediátrica, asociando la exposición indiscriminada al oxígeno con un crecimiento anormal tanto de los alvéolos como de la vascularización pulmonar y de la retina, de ahí la relación entre estas patologías.<sup>13,14</sup>

En contraste con referencias de países desarrollados, la enfermedad se presenta con una frecuencia 3 veces mayor,<sup>15</sup> reflejando la necesidad de mejorar la calidad del cuidado neonatal. Lo cual involucra equipamiento, adiestramiento de recursos humanos, así como programas de mejora con constante supervisión y evaluación periódica.

Debido a los avances tecnológicos y cobertura en el sistema de salud, la sobrevida de los recién nacidos prematuros y de menor peso va en aumento. Si no se desarrolla una estrategia de prevención, detección y tratamiento de ROP sustentable, los casos de ceguera causada por ROP se incrementarán a medida que los índices de sobrevida para los bebés prematuros continúen mejorando.

El éxito al tratamiento con láser es muy elevado, por lo que existe una necesidad importante de desarrollar un modelo de detección más eficiente y específico que pueda ser aplicado a la población de riesgo, de acuerdo a sus características locales, incrementando así las posibilidades de tratamiento oportuno.

## Acciones para la prevención

En nuestros resultados el factor más importante en la génesis de la retinopatía del prematuro es el uso inadecuado del oxígeno por lo que es necesario implementar una política urgente para el uso de este medicamento en esta y otras unidades de cuidado intensivo neonatal. Además de establecer un programa de educación al personal de salud que interviene en la atención de los recién nacidos prematuros.

Aún más importe, al identificar la patología en pacientes hasta de >35 SEG con factores asociados al soporte ventilatorio, habla de la necesidad urgente de mejorar el cuidado perinatal: oportuna administración de esquemas de maduración pulmonar y oxigenoterapia con niveles seguros de saturación (90-95%). Lo anterior comprende la prevención primaria de ROP y ha demostrado reducir la aparición de

casos en más de un 70%,<sup>20</sup> así como su gravedad.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de UCINEX su valiosa ayuda y colaboración para la construcción de este trabajo de investigación, así como a la Fundación Hospitalares Civiles de Guadalajara, y la Fundación Mi Gran Esperanza su importantísima ayuda y solidaridad para la atención de estos bebés.

### Referencias bibliográficas

1. Blencowe, H., Lawn, J. E., Vazquez, T., Fielder, A., & Gilbert, C. (2013). Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatric research*, 74(S1), 35-49.
2. Urrets-Zavalía, J. A., Crim, N., Knoll, E. G., Esposito, F. A., Collino, E., Urrets-Zavalía, M. E., ... & Gilbert, C. (2012). Impact of changing oxygenation policies on retinopathy of prematurity in a neonatal unit in Argentina. *British Journal of Ophthalmology*, 96(12), 1456-1461.
3. Jordan, C. O. (2014). Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Clinics of North America*.
4. Van der Merwe, S. K., Freeman, N., Bekker, A., Harvey, J., & Smith, J. (2013). Prevalence of and risk factors for retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants treated exclusively with non-invasive ventilation in the first week after birth. *SAMJ: South African Medical Journal*, 103(2), 96-100.
5. Darlow, B. A. (2013). Setting Up and Improving Retinopathy of Prematurity Programs. *Clinics in perinatology*, 40(2).
6. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 – The Right to Sight. *Bull World Health Organ*(2001; 79 (3): 227-32
7. Gilbert C, Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control, *Early Hum Dev*, Bol 84, No. 2, 2008, pp. 77-82
8. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):e518-25.
9. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la Prematuridad y la oxigenoterapia: una relación cambiante. *An Pediatr* 2005; 62 (1): 48-63
10. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye*(2009) 23, 25-30
11. Giraldo MM, Hurtado A, Donado JH. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en Medellín, 2003-2008. *IATREIA* Vol 24(3) septiembre 2011
12. Figueras-Aloy, J.; Álvarez-Domínguez, E.; Morales-Ballus, M.; Salvia-Roiges, M.D.; Moretones-Suñol, G. Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:327-33. - vol.73 núm 06
13. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 349: 959-967, 2003
14. Anonymous: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I. primary outcomes. *Pediatrics* 105:295-310, 2000
15. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005, 5:18 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/18>
16. Luz Consuelo Zepeda Romero, MID, et al. Detection and treatment for retinopathy of prematurity in Mexico: Need for effective programs. *Journal of AAPOS*, Volumen 12, number 3, June 2008
17. Zepeda-Romero LC, Barrera-de Leon JC, Gonzalez-Bernal C, Marquez-Amezcu M, Diaz-
- Arteaga V, Angulo-Castellanos E, Gutierrez-Padilla JA, Gallardo-Rincon H. The utility of non-ophtalmologist examination of eyes at risk for serious retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011 Dec; 18(6):264-8
18. Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC, Camacho-Choza C, Gonzalez Bernal C, Camarena-Garcia E, Diaz-Alatorre C, Gutierrez-Padilla JA, Gilbert C. Retinopathy of Prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in school for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov;95(11):1502-5. Epub 2011 Jun 7.
19. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001; 21(6):356-362.
20. Lily C. Chow, Kenneth W. Wright, Augusto Sola, CSMC 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 February; 111(2): 339–345.