



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

Facultad de Medicina
Hospital Alemán – Nicaragüense

Tesis

Para optar al título de Médico Pediatra.

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A RETINOPATIA DEL PREMATURO
ATENDIDO EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL. HOSPITAL
ALEMAN – NICARAGUENSE. MANAGUA. ENERO 2018 A DICIEMBRE 2020.”

Autor:

Dra. Vilma Esmeralda Úbeda Urbina.
Médico Residente de Pediatría.

Tutor:

Dra. Claudia Amador
Médico Pediatra.
Hospital Alemán – Nicaragüense

Nicaragua, Managua. Febrero 2021

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser el principal protagonista de todos mis logros, por iluminarme en cada decisión y permitirme llegar hasta donde estoy.

A mis Padres: Amelia Urbina y Fausto Ubeda por brindarme su apoyo incondicional, creer en mí y por guiarme en este camino.

A mi compañero de Vida German Zamora por brindarme su apoyo, palabras de aliento y fuerza para seguir adelante.

A mis tíos German Navarrete y Yaritza Moreno por estar presentes en cada momento de este duro camino velando por mi bien.

A la Dra. Claudia Amador por brindarme su tiempo, enseñanza y valiosas observaciones para poder concluir este estudio.

A mis maestros Pediatras del Hospital Alemán Nicaragüense por contribuir en mi formación para ser cada día mejor tanto personal como académicamente.

A mis Pacientes por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo y poder aprender cada día más de ellos.

DEDICATORIA

A Dios, sin su presencia nada de esto sería posible, por interceder en mí y ser guía en este camino. Por darme la capacidad, salud, paciencia y perseverancia para lograr cada una de mis metas. Por darme fuerza aun en las tormentas más difíciles y ayudarme a levantarme y seguir adelante de la mano con Él.

A mis Padres, por ser los principales pilares de mi vida personal y académica, forjándome cada día para ser una mejor persona. Por influir en mí sus buenos principios, disciplina y responsabilidad. Por compartir conmigo cada uno de sus consejos, que me han llevado a ser la persona que soy hasta el día de hoy. Depositaron su confianza en mí y me apoyaron en cada decisión. Han sido el mejor ejemplo de personas honestas, trabajadoras, seguras de sí misma que luchan por lo que quieren y que nada es imposible sin la ayuda de Dios.

RESUMEN

La retinopatía del prematuro (ROP) una enfermedad potencialmente grave que se presenta en niños que nacen anticipadamente y afecta a los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo. La ROP se presenta como resultado de la aparición de cortocircuitos vasculares donde existen factores de riesgo que contribuyen a esto.

Con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Alemán – Nicaragüense de Managua en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020.

Diseño Metodológico se realizó un estudio analítico retrospectivo de casos y controles. Donde se incluyen 26 recién nacidos prematuros, con las características que fueron examinados y diagnosticados con ROP, en comparación con 26 examinados y no diagnosticados con esta patología en el centro oftalmológico nacional. La información fue tomada de los expedientes que se encuentra en el área de archivos del hospital, recopilada la información en instrumento inédito que busca características maternas, neonatales y terapéutica que recibieron. La información fue procesada en SPSS 21.0 para Windows utilizando prueba de Chi cuadrado $X^2=3.84$ y $p<0.05$. con un OR >1 y un IC de más de 95.0%.

Los resultados demuestran que; De las características de los pacientes en estudio como factores de riesgo para retinopatía del prematuro, entre ellos, el nacimiento en edad temprana de 22 a 30sg el 17.3% de los casos sucedidos no tenían asociación estadísticamente significativa $p>0.05$. La oxigenoterapia que fue realizada en 67.3% el 44.2% tuvieron ROP y esto fue considerado hasta 9 veces como riesgo para padecerlo de manera significativa $X^2=10.5$, $p=0.001$, OR=8.9 con IC=2.1 – 37.3. El uso de fármacos vasoactivos 7.7% de los pacientes tenía riesgo 2 veces asociación de padecer ROP siendo $X^2=4.3$, $p=0.037$, OR=2.1 y IC=0.65 – 2.9.

Conclusión: Las condiciones terapéuticas como la oxigenoterapia y el uso de fármacos vasodilatadores en este estudio fueron los factores de riesgo más preponderante que las condiciones maternas y del recién nacido para ROP.

Palabra Clave: ROP, Retinopatía del prematuro, Oxigenoterapia

OPINION DEL TUTOR

El Informe de Acción Global sobre nacimientos prematuros, reporta 15 millones de bebés que nacen demasiado pronto cada año y más de un millón de niños que mueren cada año, debido a complicaciones del nacimiento prematuro. Muchos sobrevivientes enfrentan una vida de discapacidad, incluyendo problemas de aprendizaje, problemas visuales y auditivos.

La Retinopatía del prematuro es una de las tantas complicaciones a las que se enfrenta el prematuro que logra sobrevivir, tiene una etiología multifactorial y por tanto múltiples factores de riesgo identificados en la literatura actual.

El Hospital Alemán Nicaragüense, presenta una alta demanda de atención materno infantil y la prematuridad representa uno de los principales retos a resolver.

Actualmente se ha logrado realizar una serie de coordinaciones que permiten el enlace con un equipo multifactorial para establecer el seguimiento de los recién nacidos prematuros con la mejor calidad posible.

El presente trabajo, **FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A RETINOPATIA DEL PREMATURO ATENDIDO EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL. HOSPITAL ALEMAN – NICARAGUENSE. MANAGUA. ENERO 2018 A DICIEMBRE 2020.”**

Elaborado por la Dra. Vilma Esmeralda Ubeda Urbina, para optar al título de Médico Especialista en Pediatría, recoge las inquietudes que surgen de la experiencia diaria en la atención de los pacientes y en el deseo de darle las mejores oportunidades y la mejor calidad de vida.

Esta tesis cumple con los requisitos necesarios, dada la exhaustividad, veracidad y confiabilidad de los datos aquí presentados, deja abiertas líneas de investigación futuras que permitan a los usuarios internos del servicio de neonatología profundizar en el conocimiento de este tema.

Felicito a la Dra. Ubeda por su excelente trabajo y por lograr la culminación exitosa de esta meta.

Dra. Claudia Amador Aráuz

Pediatra / Msc. Salud Pública

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES.....	3
III.	JUSTIFICACION	7
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
V.	OBJETIVOS	9
	Objetivo General.....	9
	Objetivos Específicos.....	9
VI.	MARCO TEORICO.....	10
	Definición.....	10
	Epidemiología	10
	Etiología	12
	Factores de riesgo de ROP	17
	Diagnóstico	27
	Fases de la Retinopatía.....	28
	Clasificación.....	29
	Extensión de la enfermedad.	29
	Estadios de la enfermedad.....	30
VII.	HIPÓTESIS.....	33
VIII.	DISEÑO METODOLÓGICO	34
	8.1. Tipo de estudio.....	34
	8.2. Área y periodo de estudio:	34
	8.3. Universo y muestra:	34
	8.4. Técnica y Procedimiento.....	36
	8.5. Plan de análisis.....	36
	8.6. Operacionalización de variable	37
	8.7. Cruce de variables	41
	8.8. Aspectos éticos.....	41
IX.	RESULTADOS	43
X.	DISCUSIÓN	45
XI.	CONCLUSIÓN.....	49
XII.	RECOMENDACIONES	50
XIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	51
XIV.	ANEXOS	56
	Anexos 1. Instrumento de recolección de la información.	
	Anexos 2. Tabla de resultados.	
	Anexos 3. Gráficos de resultados.	

I. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) una enfermedad potencialmente grave que se presenta en niños que nacen anticipadamente y afecta a los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo. La ROP se presenta como resultado de la aparición de cortocircuitos vasculares, la neovascularización y, en sus formas más graves, ocurre tracción y desprendimiento de retina. La ROP solo aparece en los recién nacidos prematuros con retina inmadura y con vascularización incompleta (Quinn, Gilbert, & Zin, 2010). La principal causa de la ROP es la administración de oxígeno con control inadecuado en las salas de parto o unidades de cuidado de los recién nacidos de pretérmino (OPS - OMS, 2018). Mientras otros mencionan que ROP tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez su principal factor de riesgo (Camba Longueira & Perapoch López, 2015).

Por otro lado, la frecuencia de ROP en países en desarrollo varía de 21.7% hasta 71.2%; estas cifras pueden aumentar, ya que la sobrevivencia de los niños muy bajo peso y pretérminos ha mejorado por los avances en el manejo de cuidados intensivos neonatales y por ende esta patología se convierte en un problema de salud visual importante. (Lomuto, 2010).

Actualmente las cifras son cada vez mayores de niños que nacen antes de las 35 semanas de gestación por múltiples factores relacionados al cuidado prenatal, lo que en definitiva interviene con la posibilidad que muchos de estos niños estarán expuestos a sufrir daños visuales. En Nicaragua en el 2015 se conocía por cifras internacionales de la OMS que la incidencia de estos partos era de 9.3 por cada 100 nacimientos. (Torres, 2017).

Una detección precoz del daño visual y el manejo oportuno de la prematuridad y las patologías acompañantes dado por el mismo proceso, donde debe haber participación de un equipo multidisciplinario que lo integran médicos Oftalmólogos, Retinólogos, Neonatólogos, Pediatras, Médicos generales y Enfermeras Especialistas, para lograr evitar daño que a la larga tiene un muy alto costo económico, social y familiar.

Reconocer de todos los posibles factores que inciden en la ROP, los que más inciden en un determinado hospital es fundamental, ya que son conocidos casi 350 factores, pero identificar cuáles de estos pueden estar interviniendo mayormente, permite obtener una mejor orientación sobre como intervenir en el manejo de estos neonatos con la intención de reducir daños. Porque de hecho tienen que ser tratados. Entre estos factores pueden ser: Transfusiones sanguíneas frecuentes, Surfactante, Nutrición parenteral prolongada, entre otros que son necesarios en el tratamiento. Se observa que no solamente es la condición del niño, sino que intervienen otros factores necesarios en su proceso de recuperación.

Con este estudio, se identifican los factores de riesgos que más frecuentemente inciden en el desarrollo de esta patología, esto permite realizar sugerencias en el proceso de atención, prevenir su causa, identificación temprana de la ROP y finalmente, la reducción en el número de secuelas del niño prematuro. Datos estadísticos del Hospital Alemán Nicaragüense correspondientes al 2017 reportan 40 prematuros con retinopatía. (Hospital Aleman - Nicaraguense, 2017)

II. ANTECEDENTES

La retinopatía del prematuro se identificó como una nueva patología hasta 1942 por Terry quien la describió de una forma especial como persistencia del vítreo primario. A pesar de esto en 1820 ya se había descrito un caso, pero no fue catalogado como una nueva patología como tal. (Cano Ruiz, 2010).

A nivel internacional

Zamorano Jiménez y Col, 2012. Estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México D.F de tipo casos y controles, acerca de factores de riesgos asociados a Retinopatía del prematuro. Demostró, que los dos principales factores de riesgos son la edad Gestacional y peso al Nacimiento. Además, otros importantes relacionados con la morbilidad neonatal eran el SDR, Sepsis Tardía, desaturaciones frecuentes (Apneas), apoyo de ventilación.

Por otro lado, las intervenciones médicas encontradas relacionadas a esta patología son: aplicación del surfactante, administraciones de esteroides posnatales, múltiples transfusiones sanguíneas (mayores de 5), estancias intrahospitalarias prolongadas; Siendo el surfactante el que tuvo más asociación significativa en la incidencia de ROP. (Zamorano Jiménez, Salgado Valladares, & Velásquez Valassi, 2012).

Curbelo y Col, 2015. En el Hospital Universitario General “Dr. Enrique Cabrera Cossío” (Cuba), se realizó un estudio descriptivo retrospectivo cuyo objetivo era identificar el patrón clínico y epidemiológico de la retinopatía del prematuro en nacidos menores de 35 semanas de gestación y peso menor o igual a 1700gr, se identificó que de 89 pacientes en estudio la retinopatía solo afectó al 20.2%, de estos el 72.2% nacieron antes de las 32 semanas de gestación. En relación con el peso los menores de 1000gr fueron los que más presentaron retinopatía (66.5%); Las afecciones más frecuentes relacionadas con las retinopatías fueron el SDR y la sepsis. (Curbelo, Durán, Villegas, Broche, & Dávila, 2015).

Castillo Malla, 2016. Un estudio descriptivo llevado a cabo en el Hospital Isidro Ayora de Loja, Ecuador. Para determinar los factores de riesgos asociados a retinopatías del

prematureo. Logro dar a conocer que el 70% de los prematureos fueron diagnosticados con retinopatías. La mayoría de los pacientes con retinopatía están dentro de prematuridad moderada entre 32-37 semanas (80%), el peso extremadamente bajo menos de 1500gr fue el que menos casos reporto (3%), en relación al tiempo del uso de la oxigenoterapia, se evidencia que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ROP han recibido menos de dos semanas de oxigenoterapia (60%), encontrándose además una relación directa entre retinopatía del prematureo y estos factores de riesgo asociados. (Castillo Malla, 2016).

Gómez Cabrera, 2017. Realizó un estudio de tipo descriptivo/analítico acerca del análisis de los factores de riesgos clínicos en la retinopatía del prematureo en el Hospital Materno Infantil de Málaga durante los años 2014 y 2015. Los resultados más destacados fueron: el desarrollo de ROP se relaciona de cualquier forma estadísticamente significativa con la edad gestacional entre las 27 y 30 semanas (35%), el peso al nacer de 1000 a 1500 gr (33%), la oxigenoterapia a pesar del uso por un día (88%), los días de ingreso mayor de 25 días (35%), la dosis total de cafeína recibida de 239 +/- 124mg (33%). La patología sistemática que más se asocia a esta enfermedad es el ductus arterioso persistente (36.1%). (Gómez Cabrera, 2017).

A nivel nacional

Estrada Rivera, 2015. Realizó un estudio en el Hospital Carlos Roberto Huembes de Managua es de tipo analítico de casos controles para determinar los factores predisponentes de retinopatía del prematureo. La población de estudio estuvo conformada por recién nacidos prematureos, la muestra fue de 34 neonatos.

Los resultados demuestran que los principales factores encontrados son; la prematurez con 91% entre 34 a 36 semanas de gestación; bajo peso de 2000 a 2500 gramos en un 62%. Los más afectados del género masculino (56%), con peso de 2000 a 2500 gramos y el estadio que prevaleció fue el estadio I, zona III 94%. En relación con los factores de riesgo, se observó que el 9.0% con 4 a 7 días, de los neonatos que estuvieron expuestos a oxigenoterapia, el tipo de ventilación que predominó fue CPAP.

En cuanto a las patologías perinatales asociadas a retinopatía del prematuro se encontró factor principal la sepsis en 100 por ciento de los pacientes. La evolución de los pacientes fue favorable con regresión espontánea un 100%, (Estrada Rivera, 2015).

González Sampson, 2016. En el Hospital Bertha Calderón realizó un estudio de tipo descriptivo de corte transversal sobre la prevalencias y características clínica-terapéuticas de la retinopatía del prematuro fueron observados 108 neonatos pretérminos con diagnóstico de ROP. Encontrando los siguientes resultados que el peso al nacer más frecuente que presentaron los recién nacidos con ROP fue entre 1500 -1999 gr con un 44%; la edad gestacional más frecuente que presentaron los recién nacidos con ROP fue la comprendida entre 29 a 30 SG, representada por un 44%; el sexo predominante fue el femenino con 64.3%, y el número de productos fue de 1 en un 82.2%.

La prevalencia de retinopatía del prematuro fue del 7%. La cámara cefálica fue el más utilizado con un 62%, el rango de días con oxigenoterapia más frecuente a los que estuvieron expuestos los prematuros que desarrollaron ROP fue de 1-4 días. Las patologías concomitantes predominantes fueron la ictericia neonatal y la insuficiencia respiratoria. Las Zonas más afectadas de los pacientes con ROP y que recibieron tratamiento fueron la Zona III con 76.3% y el estadio I con un 57% de pacientes. El 78% de pacientes solo se observaron, y solo un 22 % necesito de terapia con láser. (González Sampson, 2016).

Alvariño (2017). Determinar la Prevalencia y factores asociados a Retinopatía del Prematuro en pretérminos que nacieron en el Hospital España, en el período de enero 2015 a junio 2016 a través de un estudio descriptivo de corte transversal donde se evaluaron 43 recién nacidos de un universo de 162 atendido en este hospital.

Los resultados demuestran que los 43 recién nacidos estudiados el 41.9% eran del sexo masculino y 58.1% del sexo femenino. El tipo de nacimiento predominante fue el único con un 76.7% de los prematuros. La vía de nacimiento fue de 51.2% por vía abdominal y 48.8% por vía vaginal. El grupo predominante de edad gestacional fue de 31 a 33 semanas con 41.9 %. El 48.8% de los pacientes pesaron de 1,000 a 1,499 gramos. La prevalencia ROP fue de 2.3%. La modalidad de oxigenoterapia que más se utilizó fue CPAP con un 41.9%. El

rango de días con oxigenoterapia a los que obtuvieron expuestos los neonatos fueron de 1-5 días correspondiendo al 48.8%. La condición patológica asociada más frecuente fue el síndrome de dificultad respiratoria con un 81.4%. según hallazgo. (Alvariño Larios, 2017).

En el Hospital Alemán – Nicaragüense.

En los servicios de neonatología de nuestro país se conoce poco sobre los factores de riesgos que se asocian en la retinopatía del prematuro según como se observa en los antecedentes son muy pocos. En el hospital Alemán – Nicaragüense no se logró identificar la existencia de estudio para determinar los factores de riesgo que contribuyen con retinopatía del prematuro hasta el momento.

III. JUSTIFICACION

Existe un aumento de partos pretérminos por múltiples factores de riesgos maternos, produciendo mayor índice de niños que pueden presentar ceguera infantil, si no se logra un tamizaje de manera oportuno y un seguimiento adecuado por el equipo médico capacitado. Además, el avance en neonatología y la mayor sobrevivencia de los recién nacidos pretérminos de muy bajo peso, determina mayor incidencia de bebés con desarrollo vascular retiniano incompleto, lo que conlleva a un aumento de discapacidades por ceguera infantil secundarias a esta causa. (Cano Ruiz, 2010).

Al no conocer los factores de riesgos de esta patología, la posibilidad de intervención se vuelve poco significativa para las complicaciones visuales de los niños que sobreviven a la prematuridad y por ende se ofrece un estilo de vida deficiente para estos pacientes, que a largo plazo presenta repercusiones personales, familiares y sociales.

Con este estudio se pretende obtener información sobre los factores de riesgos, tanto elementos propios del recién nacido pretérmino, maternos y de la terapia que se aplica para lograr la sobrevivencia del neonato, de esta manera poder influir positiva y oportunamente en la prevención de lesiones oculares.

Esta investigación fortalece el interés por mejorar la calidad de atención a los niños prematuros en el servicio de neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense, que de acuerdo a las estadísticas internacionales su prevalencia ha ido en aumento en los últimos años. Los resultados serán referentes para otros servicios de neonatología del país, haciendo énfasis en la consideración del riesgo beneficio de las diferentes estrategias terapéuticas necesarias en la atención de patologías que ponen en riesgo la vida del prematuro.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada año nacen en el mundo unos 15 millones de bebés antes de llegar a término, es decir, más de uno en 10 nacimientos. Aproximadamente un millón de niños prematuros mueren cada año debido a complicaciones en el parto. Muchos de los bebés prematuros que sobreviven sufren algún tipo de discapacidad de por vida, en particular, discapacidades relacionadas con el aprendizaje y problemas visuales y auditivos. En casi todos los países que disponen de datos fiables al respecto, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando. (OMS, 2018).

En Nicaragua se conocía en 2010 la tasa de prematurez era de 9.3 por cada cien nacimientos. Actualmente dos de cada diez niños que nacen, son prematuros, con un 10% de probabilidades de sobrevivencia, por lo que estos tipos de nacimientos se han convertido en un gran problema de salud pública. (Parrales, 2018). Los niños que nacen prematuros no sólo tienen mayor mortalidad y morbilidad en el periodo neonatal, si no en etapas posteriores de la vida, resultando en enormes costos, de ahí que sea concebida como de alta prioridad para la salud pública.

El incremento de la incidencia de nacimientos prematuros trae consigo incremento de ROP. Por factores como la prematurez misma que involucra inmadurez de los vasos retinianos y la retina, el muy bajo peso al nacer es otro factor. Estos pacientes durante su estancia intrahospitalaria desarrollan múltiples enfermedades y son sometidos a diversos tratamientos médicos que pueden estar asociados también al desarrollo de la enfermedad. Como se ha menciona hay 350 factores conocidos que puede contribuyen con ROP, pero es necesario conocer en el Hospital Alemán Nicaragüense, específicamente

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal del hospital alemán – nicaragüense de Managua en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar los factores de riesgo asociados a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Alemán – Nicaragüense de Managua en el periodo de enero 2018 a diciembre 2020.

Objetivos Específicos

1. Identificar las características generales de riesgo para ROP en los recién nacidos incluidos en el estudio.
2. Conocer los factores maternos de riesgo durante el embarazo para ROP.
3. Presentar las condiciones patológicas de recién nacidos como factores de riesgo asociadas a ROP.
4. Determinar las terapéuticas aplicadas en el recién nacido como factor de riesgo asociado a ROP.

VI. MARCO TEORICO

Definición

La retinopatía de la prematuridad es una vitreo-retinopatía proliferativa periférica que acontece en niños prematuros y que tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez su principal factor de riesgo. Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la función visual, pero las formas más graves pueden provocar pérdida de agudeza visual e incluso ceguera, que se puede prevenir, en la mayoría de los casos, realizando el tratamiento con láser en el momento adecuado. (Camba Longueira & Perapoch López, 2015). Se presenta en dos fases que se superponen en algún grado:

1. Una fase aguda (fase retiniana) en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa respuesta retiniana a una lesión. Cursa con una primera etapa vasoconstrictiva y vasoobliterativa y una segunda vasoproliferativa.

2. Una proliferación tardía o crónica de membranas hacia el vitreo (fase retinovitrea), durante la cual, se presentan desprendimientos por tracción de la retina, ectopia y cicatrización de la mácula, así como pérdida considerable de la agudeza visual.

Más del 90% de los casos de ROP aguda se resuelven espontáneamente curando con mínima cicatrización y poca o ninguna pérdida de la visión, mientras menos del 10% de los ojos afectados sufren cicatrización importante. Aunque los términos retinopatía del prematuro y fibroplasia retrolental se usan indistintamente, es más lógico denominar retinopatía a todas las etapas del proceso, y fibroplasia, a las fases más graves con proliferación y fibrosis vitreoretiniana, que se manifiestan clínicamente por la presencia de tejido anómalo retrocristaliniano. (Cano Ruiz, 2010).

Epidemiología

La retinopatía del prematuro afecta del 16 al 56% de la población de recién nacidos prematuros o de menos de 1500 gr. en países desarrollados, y en países en vías de desarrollo del 21.7 al 71.2%.

La incidencia de la enfermedad se correlaciona de manera inversa con el peso al nacer, así, en pacientes con peso mayor de 1500 gramos se ha encontrado una incidencia del 24%, la cual aumenta a 24 a 50% en los recién nacidos con peso menor de 1500, a 60% en los de peso menor de 1000 g y alcanza hasta el 90% en los neonatos con peso menor de 750 gramos. (Doig Turkowsky, Chafloque Cervantes, Valderama Rocha, Valderama Torres, & Vega Vega, 2014).

Según los informes de estadísticas vitales nacionales de los Estados Unidos en 2015, había alrededor de 56,000 bebés con bajo peso corporal (peso corporal <1500 g) y alrededor de 27,000 y 36,000 bebés con una edad gestacional de ≤ 27 y 28-31 semanas, respectivamente, la mayoría de los cuales requieren exámenes de detección para ROP, en promedio, cada bebé requiere 3.4 exámenes, lo que significa que varios cientos de miles de exámenes de detección de ROP se realizan anualmente en los Estados Unidos (Sang, y otros, 2018).

La retinopatía del prematuro a su vez se correlaciona de manera inversa con la edad gestacional, de manera que la incidencia en los recién nacidos que sobreviven con menos de 28 semanas de gestación es el 71%, entre las 28 y 30 semanas es del 33%, disminuye al 32.1% en los neonatos de 31 a 32 semanas y en los pacientes mayores de 32 semanas de gestación la incidencia es del 25.8% (Grupo ROP.arg, 2015).

La patología se correlaciona además con la exposición del recién nacido al oxígeno como medida terapéutica. Se ha reportado que, en los pacientes con riesgo, la exposición al oxígeno suplementario puede aumentar la probabilidad de desarrollo de la enfermedad de 2.5 a 6%. El efecto del mismo sobre la enfermedad depende del tiempo de exposición como de la concentración y su fluctuación a nivel arterial. De manera que al mantener una saturación de oxígeno arterial constante entre 83 y 93% se reduce la incidencia de estadio umbral de ROP en 6% y la necesidad de cirugía láser en un 60%. (Sala, Chow, & Rogido, 2016).

De acuerdo con la clasificación de ROP, los resultados a nivel internacional son los siguientes: 4.10% sin ROP, 27.39% en estadio I, 47.95% en estadio II, 20.54% en estadio III, de éstos últimos el 80% requiere tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad. Se

ha documentado que a menor edad gestacional y peso al nacer el estadio de la ROP tiende a ser más severo. Además, se ha determinado que dependiendo del estadio se establece el pronóstico, ya que los pacientes en estadio I y II existe una regresión espontánea en el 90% de los casos, y en el estadio III el 50% necesita tratamiento para la regresión. (González Urquidi & De la Fuente Torres, 2012)

En el estudio tratamiento temprano para la retinopatía del prematuro (ET-ROP) en los Estados Unidos, la incidencia de ROP en cualquier etapa fue del 68% entre los lactantes con un peso <1251 g. Entre los lactantes con ROP, se desarrolló una ROP clínicamente significativa (anterior al umbral) 36.9%.

A nivel mundial, en 2010, se estima que 184,700 bebés de 14.9 millones de bebés prematuros desarrollaron cualquier etapa de ROP, 20,000 de los cuales se hicieron ciegos (agudeza visual <20/400) o con discapacidad visual grave (agudeza visual de <20/200 a $\geq 20 / 400$) de ROP, y de los cuales otros 12,300 desarrollaron deficiencias visuales moderadas (agudeza visual de <20/40 a $\geq 20 / 200$). En los países de ingresos altos, se estimó en 2010 que 6,300 de 32,700 bebés con cualquier ROP necesitan de algún un tratamiento y 1,700 bebés se volvieron ciegos o con discapacidades visuales graves por ROP (Sang, y otros, 2018).

Etiología

La vasculogénesis normal se inicia en la semana 16 de vida intrauterina mediante un precursor mesenquimal que aparece en el nervio óptico, que va avanzando hacia la periferia, y la alcanza a las 36 a 38 semanas en el lado nasal y a las 40 en el lado temporal. El precursor mesenquimal es acompañado en su migración por unas células espiculares que son precursoras de las células endoteliales de los vasos retinianos internos.

Para el desarrollo vascular hay 2 teorías: angiogénica y vasculogénica (Mena Espinal, 2013).

1. Teoría Vasculogénica: Explica que a partir de células fusiformes se desarrollan células endoteliales que forman cordones sólidos que luego se ahuecan formando los nuevos vasos.

2. Teoría Angiogénica: Establece que a partir de vasos ya existentes se desarrollan brotes que formarán los nuevos vasos

Se han identificado dos factores angiogénicos que participan en la vascularización de la retina, el VEGF (“vascular endothelial growth factor”) y el IGF-1 (“insulin-like growth factor”). El VEGF es secretado por células de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia; el IGF-1 es principalmente de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico) pero, a diferencia del anterior, es un factor independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF están disminuidos no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF.

Cuando el niño nace de forma prematura se encuentra en un ambiente hiperóxico respecto al intrauterino, acentuado en muchas ocasiones por el aporte extra de oxígeno por su inmadurez pulmonar. Debido a este ambiente hiperóxico cesa la producción del VEGF, ya que este factor se secreta en respuesta a la hipoxia. Por otro lado, también disminuyen los niveles de IGF-1, dado que su aporte era exógeno. Todo ello provoca que se detenga la vascularización de la retina y algunos de los vasos ya formados se oblitere (Labrada Rodríguez & Diéguez, 2006).

En el momento en que se reemprende la vasculogénesis, pueden suceder dos cosas:

1. Que las células del shunt arteriovenoso se diferencien en células endoteliales capilares normales y los capilares avancen sobre la retina avascular, y regresan las anomalías.

2. Que las células del shunt empiecen a multiplicarse de forma indiferenciada, formando un tejido fibrovascular con gran capacidad de formación de colágeno (Rosen, 2002).

Vascularización retiniana normal

El desarrollo normal de los vasos retinianos se lleva a cabo en dos fases: vasculogénesis y angiogénesis. La vasculogénesis se desarrolla desde la semana 14 a la 21 de gestación y, en ella, se forman vasos “de novo” en la retina superficial a partir de las

células precursoras mesenquimales de la arteria hialoidea. Estos primeros vasos crecen desde el nervio óptico y migran anteriormente hacia la retina periférica. Alrededor de la semana 20 de edad gestacional, se pueden detectar eritrocitos en estos vasos. Los precursores de los astrocitos retinianos también participan en esta primera fase y migran desde el nervio óptico hacia la retina periférica. La función de estas células es envolver los vasos y así contribuir a la formación de la barrera hemato-retiniana.

La segunda fase, llamada de angiogénesis comienza a partir de la semana 21 de gestación y se caracteriza por la formación de nuevos vasos a partir de la ramificación de los preexistentes. Esta fase es responsable de la vascularización de la periferia de la retina interna, la vascularización completa de la retina externa y la zona perifoveal.

En la primera fase de vasculogénesis, no es necesario el estímulo del factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) puesto que la hipoxia de la retina en desarrollo se suple con el aporte que recibe desde la circulación coroidea. En cambio, en la fase de angiogénesis, aumenta la demanda metabólica y se activa la liberación del VEGF (en primer lugar, por los astrocitos y células de Muller) el cual provoca la estimulación de la angiogénesis en las células endoteliales.

El VEGF es el factor de crecimiento más importante en esta fase, pero no es el único, también participan entre otros el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (Insulin-like Growth Factor-1: IGF-1), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (basic Fibroblastic Growth Factor: b-FGF) y el factor de crecimiento transformador $\beta 1$ (Transforming Growth Factor: TGF- $\beta 1$).

Vascularización retiniana en la ROP

Al nacer de forma prematura, la producción del VEGF está hiporregulada por la hiperoxia relativa (pasa de una situación de hipoxia intrauterina a la hiperoxia extrauterina) y esto detiene la migración de los vasos al inhibir la actividad del VEGF. Posteriormente, la mayor demanda metabólica del ojo en crecimiento hace que se produzca VEGF de forma excesiva y esto da lugar a las complicaciones neovasculares de la ROP. Concretamente, la

vascularización patológica de la ROP también tiene lugar en dos fases: vaso-obliterativa (de vasoconstricción o de hiperoxia) y vasoproliferativa (o de hipoxia).

En la primera fase, la hiperoxia relativa respecto al útero interrumpe la vascularización fisiológica (la fase de angiogénesis se detiene). La hipoxia posterior debida a la inmadurez pulmonar y la demanda metabólica de la retina funcionando en desarrollo estimula la secreción de factores angiogénicos los cuales llevan a la vasoproliferación patológica. El VEGF fue descubierto como factor angiogénico en 1989 y posteriormente fue relacionado con la neovascularización retiniana.

La familia del VEGF está formada por 5 glucoproteínas: VEGF A, B, C, D y el factor de crecimiento placentario (PIGF). El VEGF-A es el que juega un papel más importante, está codificado por un solo gen, pero existen distintas isoformas todas ellas activas, pero con distinta afinidad. Todas las glucoproteínas de la familia del VEGF se unen y estimulan a receptores tirosina quinasa de la superficie celular (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor: VEGFR): VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. El VEGFR-1 y 2 se expresan ambos en las células endoteliales y son activados por el VEGF-A, pero el VEGFR-1 se activa de forma débil a pesar de tener gran afinidad por el VEGF-A y, por ello, se considera que los efectos del VEGF-A en el endotelio vascular se deben principalmente a la activación del VEGFR-2.

El VEGF-B y el PIGF se unen y activan sólo al VEGFR-1, no son imprescindibles para el desarrollo normal vascular, pero están implicados en la remodelación vascular patológica. El VEGF-C y D, se unen y activan al VEGFR-3 el cual se localiza en las células endoteliales linfáticas y regula así la linfangiogénesis.

La actividad del VEGF es fundamental en las células vasculares endoteliales, pero también en otros tipos celulares como las células gliales, células del epitelio pigmentario retiniano (EPR), células ganglionares, los macrófagos, las neuronas y las células epiteliales renales. Así el VEGF participa en el desarrollo de los vasos retinianos y también en el desarrollo de otros órganos como riñón, pulmón y sistema nervioso central.

En el desarrollo de la ROP, el VEGF juega un papel fundamental en ambas fases. En la retina normal en desarrollo, el VEGF es liberado en respuesta a la demanda de oxígeno por el tejido neural, estimulando así el desarrollo de los vasos sanguíneos desde el nervio óptico hacia la periferia.

En el nacimiento prematuro, la elevada concentración de oxígeno comparada con el ambiente hipóxico intrauterino suprime la actividad del VEGF (fase vasoobliterativa). Posteriormente, la demanda metabólica del ojo en crecimiento lleva a la hipoxia y el estrés oxidativo que activan al VEGF de forma excesiva y provocan el crecimiento anormal de los vasos desde la retina hacia el vítreo, acompañados de tejido fibrovascular (fase vaso-proliferativa).

El papel del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1)

Durante la gestación el feto recibe el aporte de IGF-1 desde la placenta y dicho aporte se ve interrumpido al nacer de forma prematura. Los efectos del IGF-1 son mediados por su receptor IGF-1R. Cuando se activa dicho receptor, se estimula el crecimiento celular y la diferenciación del tejido vascular. Por tanto, este factor participa en el crecimiento y en la vascularización retiniana al permitir la actividad de la hormona del crecimiento (growth hormone: GH) y del VEGF respectivamente.

Su papel en el proceso de angiogénesis es esencial pues para que el desarrollo vascular normal se lleve a cabo mediado por el VEGF, éste necesita que haya suficientes niveles de IGF-1 para activarse. Al nacer de forma prematura, cesa el aporte de IGF-1 de la placenta y la actividad del VEGF se ve disminuida por lo que el desarrollo normal vascular retiniano se interrumpe y el VEGF se acumula en el vítreo.

Posteriormente, el prematuro empieza a producir IGF-1 de forma endógena y sus niveles aumentan activando el VEGF acumulado e induciendo así la vasoproliferación retiniana que lleva al desarrollo de ROP. (Gómez Cabrera, 2017).

Factores de riesgo de ROP

Edad gestacional y peso al nacer

Son muchos los ensayos clínicos multicéntricos que han establecido la edad gestacional y el peso al nacer como los factores de riesgo clínicos más importantes (CRYO-ROP, LIGHT-ROP, ETROP).

El estudio ETROP considera que la incidencia de cualquier grado de ROP es del 47% en niños con peso al nacer entre 1000 y 1251 gramos y del 81.6% en los menores de 1000 gramos. Respecto a la edad gestacional ocurre igual, el 60% de los niños con edad gestacional entre las 28 y 31 semanas desarrollaron ROP y, en los de edad inferior a las 28 semanas, apareció ROP en el 80%. (Gómez Cabrera, 2017).

El oxígeno como principal causa de ROP

El mecanismo por el cual el oxígeno provoca la retinopatía podría ser un déficit de enzimas antioxidantes de la retina inmadura, por lo que el oxígeno favorecería la formación de radicales libres que inhibirían la migración de las células espiculares y estimularía la formación de factores angiogénicos responsables de la neovascularización.

Está claro que influye más la duración de la oxigenoterapia que la concentración de oxígeno administrada. Sin embargo, situaciones de hipoxia como sepsis, anemia, hipoglucemia entre otras, también son causa de ROP, cuya explicación radica en que tanto la hiperoxia como hipoxia provocan vasoconstricción de las arterias retinianas, lo que lleva a una isquemia de la retina y estimula la neovascularización (Mena Espinal, 2013).

Este estudio se realizó durante un periodo de cinco años y fueron incluidos un total de 649 pacientes con enfermedad preumbral y se establecieron dos grupos, en uno se administraba oxígeno suplementario para mantener una saturación del 96-99% y, en el otro grupo, se mantenían los límites convencionales de saturación del 89- 94% sin oxígeno suplementario (grupo control).

El objetivo era evaluar la progresión de la ROP, es decir, ver si a mayor concentración de oxígeno se veía aumentada la progresión de enfermedad preumbral a enfermedad umbral. Los resultados de este estudio mostraron que en el grupo de saturación más elevada la progresión a enfermedad umbral no fue estadísticamente significativa y, en cambio, hubo más complicaciones a nivel pulmonar.

Concretamente, se produjo progresión a enfermedad umbral en el 48% de los casos del grupo control y en el 41% de los casos del grupo de mayor saturación. En un segundo análisis, se observó que en los pacientes sin enfermedad plus la progresión a enfermedad umbral si era inferior en el grupo de oxígeno suplementario respecto al grupo control (32% respecto al 46% del grupo control).

Por tanto, el STOP-ROP evidenció que, una vez establecida la retinopatía, el oxígeno suplementario no la empeora. Sugieren un beneficio del oxígeno suplementario en los pacientes con enfermedad preumbral sin plus que debe ser confirmado con otros estudios.

Papel del oxígeno en la fisiopatología de la ROP

Se considera como factor de riesgo tanto el tiempo de oxigenoterapia como la concentración de oxígeno recibida (FiO_2) y, así como, las fluctuaciones de esta; por lo que se debe evitar tanto la hiperoxia como la hipoxemia. Su papel como factor de riesgo se debe a que la hiperoxia relativa al nacer hará que se frene la vascularización normal de la retina al inducir vasoconstricción e isquemia retiniana periférica.

Cuando el oxígeno se retira posteriormente, se produce una gran activación de VEGF que da lugar a una angiogénesis patológica con la posibilidad de desarrollar ROP. El estrés oxidativo es importante también tenerlo en cuenta pues la retina es rica en fosfolípidos sensibles a los radicales de oxígeno y con las fluctuaciones de oxígeno en modelos animales se ha observado un aumento de sustancias oxidativas.

Los radicales libres de oxígeno podrían ser perjudiciales o beneficiosos para la retina al promover efectos patológicos o fisiológicos respectivamente. El óxido nítrico, por ejemplo, actúa como agente relajante endotelial en los vasos sanguíneos (vasodilatación),

pero en situaciones de alta concentración de oxígeno, puede transformarse en sustancias oxidativas como el peroxinitrito que provoca degeneración microvascular con apoptosis de células endoteliales.

Además, el estrés oxidativo puede activar al VEGFR-2 promoviendo la angiogénesis fisiológica o hiperactivarlo induciendo la segunda fase de la ROP. No se debe olvidar, que las altas concentraciones de oxígeno inspirado no solo son perjudiciales en la ROP, sino que contribuyen también al desarrollo de otras patologías típicas de los prematuros. (Gómez Cabrera, 2017).

Inflamación e infecciones: corioamnionitis

Se trata de una patología inflamatoria intrauterina que puede presentarse de forma clínica (fiebre y leucocitosis materna, dolor uterino y rotura prematura de membranas) o, más frecuente, de forma subclínica sólo diagnosticada en el estudio histológico de la placenta. La mayoría de los fetos expuestos a corioamnionitis materna desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica que también puede ser clínica o subclínica, pero en cualquiera de los dos casos, los mediadores inflamatorios se creen relacionados con efectos adversos sobre los vasos retinianos en desarrollo y, por tanto, los hacen más vulnerables al desarrollo de ROP.

En la neovascularización patológica retiniana inducida por la hipoxia se ha demostrado que el VEGF recluta leucocitos, además, es un fenómeno conocido que el estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología de la ROP. Ambos mecanismos (activación de leucocitos y el estrés oxidativo) están presentes en los procesos inflamatorios, por ello se cree que la inflamación puede jugar un papel en la patogénesis de la ROP. La inflamación sistémica a nivel materno libera leucocitos hacia el feto y, además, disminuye la secreción de IGF-1. Los bajos niveles de IGF-1 ya hemos visto que están asociados con un mayor riesgo de ROP al provocar acúmulo de VEGF.

También debemos tener en cuenta que los procesos infecciosos e inflamatorios pueden aumentar el riesgo de ROP por un mecanismo indirecto al disminuir la presión arterial y provocar fluctuaciones en la saturación de oxígeno que pueden alterar la perfusión retiniana e incrementar la isquemia. Por otro lado, se ha observado que los niveles de linfocitos

medidos en las primeras 24 horas de vida están inversamente relacionados con el desarrollo de ROP, por tanto, la linfopenia fisiológica en situaciones de estrés aumentaría el riesgo de ROP. A nivel materno, la forma clínica de corioamnionitis (leucocitosis materna $> 15.000/mm^3$ y fiebre) y una concentración elevada de glóbulos blancos en sangre se ha visto asociada con el desarrollo de ROP. A pesar de todos estos hallazgos que parecen relacionar la inflamación con el desarrollo de ROP, se requieren más estudios para evaluar esta relación.

Fármacos vasoactivos

La circulación retiniana tiene capacidad de autorregulación, en cambio, la perfusión de la coroides está controlada por el sistema nervioso autónomo (SNA). La circulación coroidea se cree que forma parte de la patogénesis de la ROP pues se encargaría de suplir la oxigenación de la retina periférica avascular. Puesto que los fármacos vasoactivos provocan alteraciones en el funcionamiento del SNA, podrían contribuir al desarrollo de la ROP. Los fármacos estudiados y su posible implicación con la ROP son la dopamina y la cafeína. La dopamina se emplea con una dosis variable en los prematuros en situaciones de hipotensión como la sepsis.

La cafeína se usa de forma rutinaria en los prematuros de menos de 30 semanas para prevenir las apneas de la prematuridad. En mayores de 30 semanas sólo se administra en el caso de que presenten apneas. La dosis depende del peso del paciente, pero suele oscilar entre los 7-8mg/día. En cuanto a su posible implicación en la patogénesis de la ROP, la dopamina provoca vasodilatación lo cual disminuye la presión de perfusión de los vasos coroideos. La cafeína, al contrario, provoca vasoconstricción y a dosis bajas y moderadas esto es beneficioso porque aumenta el flujo vascular coroideo, pero en dosis elevadas la vasoconstricción puede ser excesiva y reducir el aporte sanguíneo coroideo.

Iluminación retiniana

La exposición de la retina a la luz puede provocar liberación de radicales libres que contribuyan al daño oxidativo y, por consiguiente, la liberación de factores angiogénicos. En el estudio LIGHT-ROP (Light Reduction in Retinopathy Of Prematurity) se evaluó esta posible relación de la exposición a la luz en la retina y el desarrollo de ROP. Se incluyeron

361 pacientes que fueron asignados a dos grupos según la exposición o no a la luz (para el grupo de no exposición se emplearon unas gafas protectoras de luz ultravioleta). En los resultados no hubo evidencia de que la limitación de la exposición lumínica tuviera efectos protectores para el desarrollo de ROP.

Corticoides

Los corticoides son utilizados con frecuencia en los pacientes prematuros por sus beneficios en la función pulmonar, de hecho, una de las indicaciones principales de este tratamiento a nivel postnatal es la displasia broncopulmonar, patología propia de este tipo de pacientes. Su administración antes del nacimiento puede tener un efecto protector frente al desarrollo de ROP al favorecer el desarrollo pulmonar. En cambio, los estudios muestran un riesgo mayor de ROP en los grupos tratados con corticoides frente a aquéllos que no reciben dicho tratamiento.

Ganancia ponderal/IGF-1

Numerosos estudios han demostrado que la baja ganancia ponderal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP (se relaciona con el desarrollo de ROP y con su severidad). Además, la ganancia ponderal permite el correcto desarrollo neurológico. Se ha descrito una relación directa entre los niveles de IGF-1 y la ganancia de peso postnatal. Los niveles de IGF-1 se deben al aporte materno en el ambiente intrauterino. Al nacer, los niveles de IGF-1 postnatales están muy influenciados por la nutrición, las infecciones, la acidosis y otros trastornos metabólicos. Debido a esta asociación, están surgiendo nuevas estrategias de cribado basadas en la ganancia ponderal semanal o mensual (ver más adelante apartado).

Hiperglucemia

Se cree que la hiperglucemia puede estar relacionada también con el desarrollo de ROP debido a su efecto en el flujo sanguíneo retiniano. Concretamente, se ha observado que la hiperglucemia en situaciones de hipoxia provoca aumento en la producción del VEGF en las células de Müller retinianas.

Predisposición genética

Los estudios genéticos y los estudios de ROP en gemelos sugieren que hay influencias genéticas además de los factores ambientales en el desarrollo y evolución de la ROP. La influencia genética explicaría así por qué algunos casos de ROP progresan a estadios graves mientras otros con características clínicas similares regresan de forma espontánea.

De los genes estudiados hasta el momento, tres de ellos se han visto relacionados previamente con la vitreorretinopatía exudativa familiar lo cual sugiere mecanismos fisiopatológicos comunes entre ambas enfermedades. Dichos genes son NDP (Norrie disease protein), FZD4 (frizzled family receptors 4) y LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein) que codifican moléculas que participan en una vía de señales común que controla el desarrollo de la vascularización retiniana. Por tanto, las mutaciones en dichos genes contribuirían a la vascularización anormal.

Algunos estudios además señalan que, las mutaciones en estos genes no sólo se relacionan con la aparición de ROP, sino que están particularmente asociados con las formas de ROP más severas. Otros estudios, han encontrado polimorfismos en el gen del VEGF y en el gen del receptor del IGF-1 que podrían influir también en el desarrollo de ROP al alterar los niveles de dichas moléculas tan importantes en el desarrollo normal de los vasos retinianos. (Gómez Cabrera, 2017).

Otra forma de clasificar el riesgo.

1. Riesgo Mayores

A. Prematuridad: EG y PN

La EG y PN son los dos factores de riesgo conocidos más fuertes para el desarrollo de ROP. El estudio multicéntrico de crioterapia para ROP (CRYO-ROP) siguió a 4,099 neonatos con PN ≤ 1251 g, y encontró que un PN más bajo y una EG más joven estaban fuertemente asociados con el desarrollo de un “umbral” retinopatía del prematuro. En la cohorte CRYO-ROP, cada 100 g de aumento PN disminuyó las probabilidades de alcanzar la ROP del umbral en un 27%, y cada semana el aumento de GA disminuyó las

probabilidades de alcanzar la enfermedad del umbral en un 19%. Estos resultados se han replicado en múltiples estudios posteriores tanto por el riesgo de ROP incidente como de ROP que requieren tratamiento (Sang, y otros, 2018).

B. oxígeno

El uso de oxígeno suplementario, la concentración de oxígeno, la duración y la ventilación mecánica prolongada fueron algunos de los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia para ROP grave y que requiere tratamiento. El primer ensayo controlado aleatorio en ROP publicado en 1956 basado en el trabajo preclínico de Ashton y Patz encontró que la exposición a oxígeno > 50% aumentaba la incidencia de ROP en comparación con un grupo de oxígeno reducido. En 1992, Flynn y sus colegas encontraron que por cada período de 12 horas con una presión transcutánea de Oxígeno (tcPO₂) ≥ 80 mmHg, el riesgo de ROP grave casi se duplicó.

Además del alto nivel de oxígeno en sí, se ha encontrado que las fluctuaciones en la saturación de oxígeno son un factor de riesgo independiente para la ROP severa. Varios estudios posteriores han encontrado que la duración de la terapia de oxígeno es un factor de riesgo significativo para ROP. De manera similar, muchos estudios identificaron la ventilación mecánica prolongada como un factor de riesgo para cualquier forma grave de ROP (Sang, y otros, 2018).

A pesar de varios estudios controlados aleatorizados grandes que comparan diferentes rangos de objetivos para la saturación de oxígeno, el rango ideal sigue siendo controvertido. El ensayo Suplementario de oxígeno terapéutico para la retinopatía del prematuro previa al umbral (STOP-ROP) estudió los efectos de 89-94% de SaO₂ frente a 96-99% de SaO₂ en la incidencia de ROP, y no encontró diferencias significativas (Instituto Nacional de la Salud de EE.UU, 2000).

2. Factores de riesgo alternativos

A) Maternos:

1. Síndrome Hipertensivo Gestacional (SHG): El SHG a menudo se asocia con morbilidades perinatales, pero también se sabe que se asocia con niveles más altos de factores anti-angiogénicos como sFlt-1 (tirosina quinasa 1 similar a fms soluble), un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y factor de crecimiento placentario. Varios estudios encontraron que el SHG, incluida la preeclampsia-eclampsia, es un factor de riesgo significativo para la ROP, ya sea por análisis univariado o multivariado, sin embargo, otros estudios a gran escala encontraron que la preeclampsia no se asoció con ROP o se asoció con reducción riesgo de ROP.

Recientemente, un metaanálisis sobre HDP y ROP que incluyó 13 estudios de cohorte con un total de 45,082 bebés no reveló una asociación clara. La calidad variable del estudio y varios posibles factores de confusión, como medicación prenatal, afecciones maternas asociadas y posnatal y el tratamiento con oxígeno puede explicar los resultados conflictivos (Zhu, Zhang, Zhao, Qu, & Mu, 2017).

2. Diabetes mellitus materna (DM): La diabetes puede tener un impacto directo (por ejemplo, aumento de VEGF retiniano por hiperglucemia) e indirecto (por ejemplo, asociación con síndrome de dificultad respiratoria) en el desarrollo de ROP; sin embargo, hay resultados contradictorios sobre la asociación entre la DM materna y la ROP. El ensayo de colaboración nacional sobre el conducto arterioso persistente en los Estados Unidos de 1979 a 1981 encontró una mayor incidencia de ROP entre los bebés de madres diabéticas (Sang, y otros, 2018).

3. Uso de medicación materna: Los estudios han encontrado asociaciones entre el uso de medicamentos maternos y la ROP, incluidos los beta bloqueadores y el uso de antihistamínicos al final del embarazo. Sin embargo, un estudio sueco no identificó ninguna asociación entre el uso de medicamentos maternos y la ROP (Sang, y otros, 2018).

4. Edad materna: La edad materna avanzada se ha asociado con varios resultados adversos que incluyen aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, nacimientos prematuros, bajo peso al nacer y anomalías cromosómicas. La asociación de la edad materna y la ROP presenta resultados contradictorios que incluyen estudios que muestran un aumento incidencia con el aumento de la edad materna, disminución de la incidencia con el aumento de la edad materna y ninguna asociación con la edad materna en un gran estudio de cohorte canadiense (Sang, y otros, 2018).

5. fumando: La exposición al humo de tabaco durante el embarazo se ha asociado con bajo peso al nacer y se ha informado que la nicotina regula al alza el VEGF en estudios in vitro. Hay resultados contradictorios sobre la asociación entre tabaquismo materno y ROP. Un estudio alemán a gran escala encontró que el tabaquismo materno estaba asociado con la restricción del crecimiento y el desarrollo de ROP (Zhang, Ma, Wang, & Zhao, 2015).

6. Otros factores maternos: Un estudio turco mostró que la anemia por deficiencia de hierro materna se asoció con el desarrollo de ROP. Dos estudios sobre factores maternos y neonatales mostraron que el recuento de leucocitos en la sangre materna se asoció significativamente con ROP (Sang, y otros, 2018).

C. Factores prenatales y perinatales:

1. Concepción asistida: Aunque el mecanismo exacto no está claro, la asociación entre la tecnología de reproducción asistida (TRA), incluida la fertilización in vitro (FIV) y la RP, se ha estudiado con resultados contradictorios. Algunos estudios identificaron la TRA como un factor de riesgo independiente para ROP, pero es difícil sacar conclusiones definitivas porque la TAR también se asocia con factores que incluyen bajo PN, baja EG y nacimientos múltiples (Sang, y otros, 2018).

2. Hospital de nacimiento: Los hospitales de mayor nivel o los centros de estudio de ensayos clínicos grandes mostraron tasas más bajas de ROP. El estudio CRYO-ROP encontró que los bebés nacidos fuera de los centros de estudio tenían un mayor riesgo de desarrollar ROP umbral. Este hallazgo podría explicarse por un nivel más alto de cuidado infantil y con más experiencia en el manejo de bebés prematuros en hospitales de nivel superior o por las

características de referencia de los niños transferidos con morbilidades de nivel superior (Sang, y otros, 2018).

3. Vía de parto: Varios estudios han estudiado la asociación de la vía de parto y ROP, con resultados contradictorios, incluidos estudios que muestran un mayor riesgo de ROP con parto vaginal, mayor riesgo con cesárea y ninguna asociación. Hubo variaciones en los medicamentos perinatales, indicaciones para el modo de parto y factores maternos como la preeclampsia y la corioamnionitis que han afectado la discrepancia (Sang, y otros, 2018).

4. Ruptura prematura de las membranas: En cuanto a la asociación de rotura prematura de membranas (RPM) y riesgo de ROP un estudio turco en un solo centro descubrió que una PPRM > 18 horas se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de ROP tipo 1; El estudio sueco de casos y controles emparejados en el sistema de alarma WINROP (peso, factor de crecimiento insulínico-1, neonatal, ROP) encontró que la RPM tiene un efecto protector contra la etapa $ROP \geq 3$ (Wikstrand MH & otros, 2011)

5. Corioamnionitis: La inflamación intrauterina, incluida la corioamnionitis, se ha asociado con diversas morbilidades perinatales, como la displasia broncopulmonar y la parálisis cerebral, y varios estudios sugieren la asociación de corioamnionitis con ROP. Un metaanálisis de 27 estudios en 2014 reveló que la corioamnionitis se asoció significativamente con ROP mediante análisis univariados (Mitra, Aune, Speer, & Saugstad, 2014).

D. Factores infantiles (Sang, y otros, 2018).

1. Raza / etnia: Los bebés negros tenían una menor incidencia de ROP en comparación con los bebés blancos. Este hallazgo se ha confirmado en múltiples estudios norteamericanos posteriores. Los asiáticos y los nativos de Alaska también parecen tener un mayor riesgo de ROP que los bebés blancos. Esta variación racial sugiere una predisposición genética a la ROP. Además, la diferencia en los hallazgos entre los diferentes países podría explicarse por la variación racial en el estado socioeconómico, que se ha asociado con bajo peso corporal, pequeño para EG y nacimiento prematuro.

2. Género: En otras enfermedades vasculares oculares, se han sugerido diferencias de género debido al flujo sanguíneo diferente, pero hay pocos estudios clínicos que apoyen la asociación. Además, un estudio mostró que el sexo fetal masculino se asoció con niveles maternos más altos de citoquinas proinflamatorias y factores angiogénicos, entre ellos VEGF durante el embarazo, sugiriendo efectos perjudiciales potenciales en el desarrollo de ROP en bebés varones.

3. Nacimientos gemelos / múltiples: La gestación múltiple se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, PN menor y más morbilidades perinatales, que pueden afectar el riesgo de ROP. La gestación múltiple debe asociarse significativamente con ROP y también se ha asociado con ROP que requieren tratamiento en una serie de Yang y colaboradores y en un estudio de cohorte realizado por Port y colaboradores

4. Puntaje de Apgar: Se ha sugerido que los puntajes de Apgar más bajos, como un indicador general de deficiencia de salud neonatal, puede estar asociada con mayores tasas de ROP. Estudios de China, Australia y Nueva Zelanda, Estados Unidos, Hungría, Bosnia y Herzegovina, Corea e Irán encontraron puntuaciones más bajas de Apgar entre los bebés con ROP.

Diagnóstico

La mayoría de las guías utilizan el peso al nacer (PN) y la edad gestacional (EG), que son los principales factores de riesgo para identificar a los bebés que necesitan pruebas de cribado para retinopatía del prematuro (ROP). Lineamientos actuales de la Academia de Pediatría Americana (AAP), Academia Americana de Oftalmología y Asociación Americana para la oftalmología pediátrica y el estrabismo estipulan que todos los bebés ≤ 30 semanas de edad gestacional o ≤ 1500 g Peso al Nacer se deben realizar pruebas de detección de ROP, así como a bebés más grandes seleccionados según el curso clínico (Sang, y otros, 2018).

El diagnóstico generalmente se basa en el examen de detección retiniano de bebés prematuros o con bajo peso al nacer, el cual se recomienda realizar en los siguientes casos (Hellström, Smith, & Dammann, 2015):

- Bebés con peso al nacer <1,500 g o edad gestacional \leq 30 semanas.
- Bebés seleccionados con peso al nacer 1,500-2,000 g o edad gestacional > 30 semanas con curso clínico inestable, incluyendo:
 - Bebés que requieren soporte cardiorrespiratorio.
 - bebés considerados de alto riesgo por el pediatra o neonatólogo.

Estos casos necesitarán la evaluación de la retina por un oftalmólogo capacitado que evalúe:

- Línea de demarcación delgada o similar a una cresta entre la retina vascularizada y no vascularizada (etapa 1)
- Diminutos vasos en crecimiento de la línea de demarcación a la parte exterior del ojo
- Dilatación venosa y el aumento de la tortuosidad arterial de los vasos posterior (evidencia de enfermedad plus)
- Cualquier desprendimiento de retina

Al menos 2 exámenes retinianos necesarios para el diagnóstico, a menos que la retina estén completamente vascularizada al momento del primer examen (Harrell & Brandon, 2007).

Fases de la Retinopatía.

La enfermedad se divide en dos fases que en ciertos grados se sobreponen entre sí:

- a. Una fase aguda en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa una reacción a la lesión de la retina.
- b. Una fase crónica o tardía en la que ocurre proliferación de las membranas hacia el vítreo acompañada de desprendimiento de retina por tracción, ectopia retracción cicatrizal de la macula, con pérdida visual importante.

Si se desarrolla la retinopatía del prematuro aguda, cerca del 80 al 90% de los casos entra en regresión espontánea y curan con retracción cicatrizal mínima y poca o ninguna pérdida visual. Aproximadamente de un 10 a 20 % de los ojos afectados progresan hasta una cicatrización importante. (Rodríguez Hurtado & Cañizares, 2014)

Clasificación

Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro: En 1984 se publicó la clasificación internacional de la retinopatía del prematuro, que es la más empleada en la actualidad, debido a los avances que esta clasificación representa, como son la especificación de la localización y extensión de la enfermedad, su división precisa en etapas y su evolución al desprendimiento de retina o a la regresión. (Sociedad Iberoamericana de Neonatología, 2013)

La gravedad de la retinopatía del prematuro en sus fases activas puede determinarse en función de su localización, extensión, estadio y presencia de enfermedad plus.

Localización de la enfermedad.

Se determina según tres zonas concéntricas, centradas en la papila óptica:

Zona I (Polo Posterior): Centrado en la papila, es la zona interna que se extiende desde el nervio óptico hasta un círculo cuyo radio es el doble de la distancia papila-mácula. Con la lupa de 28 dioptrías, si se coloca en el borde nasal de la papila, el campo que se observa con la lupa corresponde a esta zona.

Zona II (Retina Periférica): Centrado en la papila es la zona media que se extiende desde el límite externo de la zona I hasta la Ora serrata del lado nasal y aproximadamente hasta el ecuador del lado temporal.

Zona III (Extrema Periférica): Área residual en forma de medialuna, es la zona externa que se extiende desde el borde externo de la zona II, en forma de semicírculo hacia la ora serrata temporal. (Sánchez, 2013)

Extensión de la enfermedad.

Contabilizada en sectores horarios de retina afectada o lo que es lo mismo, en grados de circunferencia. Por ejemplo, una enfermedad que se extienda de las 7:00 a las 11:00 en el ojo derecho y de las 1:00 a las 5:00 en el izquierdo, significará una participación de cuatro

horas de la vasculatura temporal de ambos ojos, en la zona II. (Chile, Ministerio de salud de, 2010).

Estadios de la enfermedad

Los estadios o grados activos de acuerdo con el momento evolutivo de la enfermedad son los siguientes:

Estadio 1: Se caracteriza por una línea de demarcación. Corresponde al engrosamiento de la línea de vanguardia de la vascularización retiniana. La línea se compone de células fusiformes (angioblastos primitivos) que han sufrido una hiperplasia.

Estadio 2: denominado cresta monticular, corresponde a un engrosamiento de la línea de demarcación, apareciendo una línea fina blanca posterior y otra brillante anterior donde antes se encontraba la línea de demarcación.

Todo ello se correlaciona con un incremento de la hiperplasia característica del grado 1, con proliferación de las células fusiformes en la línea blanca y formación en algunas ocasiones de arterio-venosas en esta zona. Los vasos posteriores a la cresta aparecen congestivos.

Estadio 3: En este estadio se produce una proliferación microvascular extrarretiniana. Esta neovascularización surge del borde más posterior de la cresta (línea blanca), aunque en ocasiones se encuentra en su proximidad, frecuentemente acompañada de hemorragias vítreas y/o retinianas.

Estadio 4: se caracteriza por desprendimiento de retina subtotal, bien sin afectación de la fovea (estadio 4A) o bien con afectación de ella (estadio 4B). Según la extensión puede ser segmentario, cuando afecta a un pequeño sector de la retina, o bien circunferencial, cuando alcanza los 360°. El mecanismo fundamental del desprendimiento es traccional, pero puede ser exudativo o mixto.

Estadio 5: El desprendimiento es completo, en forma de embudo. Se clasifica según su apertura en la zona anterior y posterior. Los embudos cerrados lo pueden ser, por tanto, en

su zona anterior, en la posterior, o bien en toda su longitud. (Campo Gesto, González Blanco, & Campos García, 2011).

Protocolización en el examen del prematuro

En general se incluye en el protocolo de examen de la retinopatía del prematuro a todos los recién nacidos que cumplan alguna de las siguientes condiciones:

- a. peso al nacer inferior a 1500 gramos o con menos de 34 semana de edad gestacional.
- b. Peso al nacer entre 1500 y 2000 gramos que hayan recibido oxigenoterapia de forma prolongada.
- c. Una sola determinación del oxígeno arterial superior a 100mmHg.
- d. Intervenidos quirúrgicamente durante el primer mes de vida o supervivencia de una grave enfermedad neonatal.

Momento oportuno de examen del neonato.

El examen oftalmológico deberá realizarse en la unidad de cuidados neonatales y bajo monitoreo y supervisión del personal de dicha unidad; así mismo deberá realizarse cuando el estado clínico del recién nacido prematuro sea estable y de bajo riesgo.

De igual manera, se recomienda que la exploración inicial se efectuó entre la cuarta y sexta semana de edad cronológica, principalmente en los niños de alto riesgo de desarrollar retinopatía, tales como los niños con un peso al nacer menor de 1000 gr y edad gestacional de 26 a 28 semanas de gestación. Deberá realizarse con oftalmoscopio binocular indirecto y una lupa de 20 o 25 dioptrías tras dilatar la pupila con gotas de ciclopentolato al 0.5% y fenilefrina al 2.5% administrado cada 10 a 15 minutos por 3 dosis, previa oclusión del conducto lagrimonasal para evitar los efectos sistémicos como hipertensión o íleo intestinal y de acuerdo a las características raciales se puede utilizar la mezcla de tropicamida al 0.5%, fenilefrina al 2.5% y ciclopentolato al 0.5% en partes iguales.

El seguimiento posterior dependerá del estadio o de los hallazgos del examen clínico inicial se realizar cada 1 o 2 semanas hasta que ocurre uno de los siguientes eventos, neovascularización de la retina o regresión de la retinopatía del prematuro.

Si en dos exámenes sucesivos cada 2 semanas se encuentra el estadio 2 de la enfermedad en la zona III, los niños pueden continuar su seguimiento cada 4ta, 6ta semanas hasta que se complete su vascularización. Paciente con retinopatía del prematuro preumbral deben ser revisados cada semana hasta que desarrolle el estadio umbral o la regresión ocurra.

VII. HIPÓTESIS

1. Se acepta como hipótesis alternativa que el nacimiento más prematuro se relaciona hasta cinco veces más que cualquier otro factor para ROP.
2. Se acepta como hipótesis alternativa que las patologías maternas relacionadas a alteraciones hemodinámicas tienen dos veces más que las infecciosas a ROP.
3. Se acepta como hipótesis nula que las patologías asociadas al periodo neonatal del niño no influyen en ROP.
4. Se acepta la hipótesis alternativa que la aplicación terapéutica para el sostenimiento de la vida del neonato se relaciona hasta 5 veces más que la prematurez.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. Tipo de estudio.

Es observacional, analítico. retrospectivo de casos y controles.

8.2. Área y periodo de estudio:

El estudio se realizó en el área de cuidado intensivo del servicio de neonatología del Hospital Alemán – Nicaragüense de Managua que tiene disposición de 6 cunas censables. Este hospital está ubicado en el sector norte de la capital, su perfil es un hospital general que cuenta con la atención especializada de atención neonatal posteriormente de la atención de parto o cesárea según sea la complicación en ambos casos. Dicho estudio se realizó durante el periodo de enero 2018 a diciembre 2020.

8.3. Universo y muestra:

Fueron todos los neonatos atendidos por prematuridad acompañados de retinopatía y en comparación a la proporción de los casos que ocurrieron, se incluyó neonatos prematuros sin la presentación de retinopatía. Según datos estadísticos del servicio se identificó durante el periodo de estudio 26 casos y por ende se incluyeron 26 controles, con un total de 52 neonatos para el universo estudiado.

Muestra:

Se estableció por conveniencia en relación al número de casos. Considerando, si ocurrieron 26 neonatos con ROP se incluyó una proporción de 26 neonatos sin ROP que fueron en ambos grupos con nacimiento prematuro, siendo una relación 1; 1. En vista que el universo es pequeño en el periodo de estudio se tomó como muestra la misma cantidad, para que dicho estudio tenga un valor estadísticamente significativo

Unidad de Análisis

Fueron los expedientes clínicos de los neonatos incluidos en el estudio, que se encuentran en el área de archivos de estadística del hospital.

Criterio de inclusión

Para los casos; Se incluyó todos los pacientes recién nacidos pretérmino con diagnóstico de ROP por el servicio de oftalmología del CENAO; cuyo peso es inferior a los 2500grs con menos de 35 semanas de gestación; paciente que cumplió al menos 4 semanas de vida extrauterina, que se ha realizado al menos una valoración oftalmológica. Independientemente del sexo, procedentes de Managua o de otros departamentos del país. Sin importar, el tiempo de tratamiento y el grado de complicación que presentaron por su prematuridad, o bien la evolución que haya tenido.

Para los controles; Se incluyó todos los pacientes recién nacidos pretérmino sin el diagnóstico de ROP descartado por el CENAO; cuyo peso del neonato es inferior a los 2500grs; paciente que cumplió al menos 4 semanas de vida extrauterina, que se le realizó al menos una valoración oftalmológica sin hallazgo de daño retiniano. Independientemente del sexo, procedentes de Managua o de otros departamentos del país. Sin importar, el tiempo de tratamiento y el grado de complicación por otras enfermedades que presentaron por su prematuridad, o bien la evolución que haya tenido.

Criterio de exclusión

Para ambos casos se excluyeron los fallecidos antes de la primera valoración oftalmológica y los expedientes que no contaban con la información disponible por vicios como manchones, hojas de los expedientes rotas o que dificulten su lectura. De igual manera, se excluyeron los neonatos pretérminos que no cuentan con al menos una valoración oftalmológica como parte del tamizaje de ROP.

8.4. Técnica y Procedimiento

8.4.1. Fuente de información

Es secundaria, tomada de los expedientes clínicos que están en archivos estadístico del hospital.

8.4.2. Técnica de recolección de la información

Primeramente, estableciendo los objetivos del estudio se elaboró instrumento de recolección de la información que contiene variables como los datos generales de los recién nacidos, los factores maternos que pudieron incidir en la ROP como los elementos de los neonatos y la terapéutica que también pueden ser factores de ROP.

El instrumento es inédito, en él se recopilaban preguntas, basadas en lo que se ha estudiado como factor de riesgo a nivel nacional e internacional para ROP. Una vez elaborado se comprobó que el instrumento llenara los requisitos para recolectar la información que está en los expedientes, para esto se tomó cinco expedientes y se recolectó la información contenida en ellos considerándolo este procedimiento como prueba piloto. Una vez corroborado quedó definido el instrumento a utilizar.

La información se recolecto por la misma investigadora, previa solicitud de permiso a la dirección del hospital y a la responsable de archivo y el servicio de neonatología del hospital. Se recolecto la información a final de cada año según el tiempo previsto de estudio. Posteriormente fue introduciéndose en una base de datos computarizada toda esta información.

8.5. Plan de análisis

Los datos fueron procesados y analizados en el sistema estadístico de ciencias sociales, SPSS versión 21.0, para Windows. Se realizó tablas de 2 x 2 que permitió identificar la relación de momios para conocer factores de riesgos que fueron analizados. Para establecer la asociación y el riesgo se usó prueba de significancia estadística como la prueba de Chi

Cuadrado con un valor de $X > 3.84$ y $p < 0.05$, $OR > 1$, con un IC definido por la relación de la variable. Esto permitió reconocer esos factores de riesgo para ROP.

La presentación de los resultados se hizo en cuadros y gráficos construidos por el programa Microsoft office, Word y PowerPoint.

8.6. Operacionalización de variable

Variable	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala/valor
Objetivo 1. características generales de riesgo para ROP en los recién nacidos incluidos en el estudio.				
Edad gestacional al nacimiento	Tiempo dado en semanas desde la concepción hasta el momento de ser evacuado del útero.	Semana cumplida desde la concepción hasta el nacimiento	Semana de gestación al nacer en el Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 22 a 27 semanas de gestación ▪ 28 a 30 6 /7 semanas de gestación ▪ 31 a 34 6/7 semanas de gestación
Sexo	Apariencia fenotípica que diferencia al individuo de desde su nacimiento	Características físicas y sexuales	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino ▪ Masculino
Procedencia	Localidad u origen donde vivía la madre del niño incluido en el estudio	Lugar donde vive la madre de manera permanente	Expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rural ▪ Urbano
Edad de la pesquisa para ROP	La fecha exacta desde su nacimiento hasta su evaluación oftalmológica.	Semanas de vida post natal al momento de la exploración	Semana de vida del expediente clínico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antes de las 4 Semanas de vida ▪ Entre 4 y 6 Semanas de vida ▪ Después de 6 Semanas de vida
Identificación de daño	Característica clínica que permite identificar la extensión de la lesión ocular y con ello la visión del prematuro	Extensión Estadio	Ojo afectado Gravedad del daño identificado en la valoración	Derecho Izquierdo Ambos Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3

	determinando así la gravedad y la posibilidad de tratamiento		oftalmológica.	Estadio 4 Estadio 5 Estadio 1 con plus Estadio 2 con plus Estadio 3 con plus Estadio 4 con plus Estadio 5 con plus
		Localización	Área de la retina afectada	Zona 1 Zona 2 Zona 3
Malformación congénita	Defecto morfológico de un órgano, parte del mismo o región del cuerpo que resulta de la alteración del proceso de su desarrollo	Malformación cardíaca Malformación respiratoria Malformación gastrointestinal Malformación musculoesquelética Síndromes	Presencia o ausencia de malformación	Si No
Objetivo 2. Factores maternos de riesgo durante el embarazo para ROP				
Características generales de la madre.	Condicionantes maternas conocidas que favorecen la presencia de ROP	Adolescente Gestación múltiple Desnutrición Materna Hábitos tóxicos maternos	Ausencia o presencia de la característica en la HCPB materna	Si No
Patología materna en el embarazo	Condiciones patológicas de la madre que presenta durante el embarazo y favorece la presencia de ROP.	Hemorragia durante el embarazo Ruptura prematura de membrana Infección de vías urinarias a repetición	Ausencia o presencia de la patología en la HCPB materna	Si No

		Diabetes gestacional Corioamnionitis Preeclampsia Anemia		
Uso de esteroides	Esteroides administrados durante el embarazo como manejo de maduración pulmonar del producto.	Administración de esteroides	Aplicación o no de esteroides en la madre	Si No
Objetivo 3. condiciones patológicas de recién nacidos como factores de riesgo asociadas a ROP.				
Parto domiciliario	Asistencia del nacimiento en un lugar extrahospitalario que no brinda las condiciones óptimas para la atención del recién nacido	Atención del parto extrahospitalario	Presencia del parto domiciliario en el expediente clínico	Si no
Bajo Peso al nacer	Peso del bebe al nacimiento por debajo de 2,500gr que condiciona la aparición de ROP	Peso al nacer menor de 2,500gramos	Peso al nacer en gramos consignado en la historia clínica neonatal	2499gr-1500gr 1000gr-1499 <999 gr
Patologías del recién nacido	Trastornos anatómico y fisiológico que presenta el recién nacido que perjudica su evolución clínica normal.	Neumonía intrauterina Asfixia SDR Hemorragia intracraneana. Sepsis Apnea Trastornos metabólicos	Patologías consignadas en el Expediente clínico del recién nacido	Si No

		Displasia Broncopulmonar		
Objetivo 4. Terapéuticas aplicadas en el recién nacido como factor de riesgo asociado a ROP				
Fototerapia	Forma de terapia que consiste en la aplicación de luz convencional halógena para el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel	Luz ultravioleta aplicada a determinada distancia del bebe	Indicación de fototerapia en planes médicos	Si No
Transfusiones sanguíneas	Indicación médica que consiste en la transferencia de hemo componente o hemoderivados sanguíneos al recién nacido	Transfusión de hemoderivado o hemo componente	Cumplimiento de administración de hemo componente y hemo derivado según expediente clínico	Si No
Oxigenoterapia	Medida terapéutica que consiste en administración de oxígeno a mayores concentraciones en la que se encuentra en el aire ambiente	Numero de día de aplicación de oxígeno Concentración de oxígeno aplicada	Total, de días que se administró oxígeno % de fracción de inspiración de oxígeno indicado	1 día 2 a 3 días 4 a 7 días +7 días 21-44% 45-68% 69-90% >90%
Administración de surfactante	Terapia que consiste en la administración de agente tensoactivo endotraqueal como tratamiento de Síndrome de dificultad respiratoria severo en el recién nacido	Surfactante pulmonar endotraqueal	Aplicación de surfactante	Si No
Uso de fármacos vasoactivos	Drogas que actúan en la vasculatura periférica de	Drogas vasoactivas	Administración de aminos vasoactivos	Si No

	distintos órganos para restaurar la perfusión del recién nacido			
Uso de metilxantinas	Fármaco indicado para apneas en el recién nacido inhibiendo los receptores de adenosina.	Aminofilina o teofilina	Uso de fármaco metilxantina	Si No

8.7. Cruce de variables

Características generales de los Recién nacidos según presencia ROP.

- ✓ Edad gestacional al nacimiento según presencia de ROP.
- ✓ Malformaciones congénitas según presencia de ROP.

Factores maternos según presencia de ROP.

- ✓ Patologías maternas del embarazo según la presencia de ROP
- ✓ Uso de esteroides según presencia de ROP.

Condiciones patológicas del recién nacido según la presencia de ROP.

- ✓ Bajo peso al nacer según la presencia de ROP

Terapéutica aplicada en el neonato según la presencia ROP.

- ✓ Oxigenoterapia según la presencia de ROP
- ✓ Transfusiones sanguíneas según la presencia de ROP
- ✓ Uso de metilxantinas según la presencia de ROP

8.8. Aspectos éticos

La información solo se utilizó con fines académico, los expedientes no sufrieron ningún cambio o modificación de su contenido, la información se mantuvo en anonimato y

confidencialidad, no se reveló nombres de los pacientes ni del personal médico tratante. Los resultados de la información se dieron a conocer en la institución para que el personal médico reconozca la importancia de tomar en cuenta esta patología. No se establece conflicto de interés la opinión y resultados del estudio son propia del investigador y no obedece a interés institución del hospital ni de la UNAN – Managua. Tampoco la realización del estudio puso en riesgo a vida de los niños incluido en el estudio.

IX. RESULTADOS

De las características de los pacientes en estudio como factores de riesgo para retinopatía del prematuro, como el nacimiento entre la edad temprana de 22 a 30sg el 17.3% de los casos sucedidos no tenían asociación estadísticamente significativa $p>0.05$. A pesar de que fueron los del sexo masculino con 26.1% los que más tuvieron ROP, esta característica no tenía asociación estadísticamente significativa, de igual manera sin asociación, los niños del área rural 42.3% que tuvieron más ROP. Se evidencia que 30.8% de ROP cuando se diagnosticó tenían 4 a 6sg de nacimiento, pero esta asociación no era estadísticamente significativa $p>0.05$ según hallazgo.

El daño que se identifica en retina de los recién nacidos en 30.8% la afectación fue en ambos ojos, siendo hasta 3 o 4 veces más que el riesgo de ser en un solo ojo con un valor de $X^2=23.1$ y $p=0.00$ con un OR=3.6 y un IC= 2.1 – 6.0 respectivamente. La tercera zona en 25.0% de los recién nacidos de igual manera el riesgo fue de hasta 3 veces más que las otras zonas siendo $X^2=17.3$, $p=0.00$, OR=3.0 con un IC=1.9 – 4.6. La lesión estaba en estadio 2 en 21.2% y el riesgo de padecer este estadio fue casi 3 veces más con una $X^2=13.9$, $p=0.00$, OR=2.7 y IC=1.8 – 4.0 respectivamente.

La malformación congénita más frecuente fue la cardiopatía en 17.3% de los cuales 5.8% tuvieron ROP, pero no tenían asociación estadísticamente significativa $p>0.05$ según lo observado. Ver tabla 1.

Los factores maternos de riesgo asociado a retinopatía del prematuro 26.9% de las mujeres fueron adolescentes y de estas 15.4% tuvieron niños con ROP, pero no había asociación $p>0.05$. El 7.7% de los niños con ROP eran de gestaciones múltiples sin demostrar asociación estadísticamente significativa $p>0.05$ de acuerdo a lo identificado.

De las patologías maternas más identificadas fue la pre eclampsia en 36.5% de los pacientes de las cuales a 19.2% tuvieron ROP, pero sin asociación estadísticamente significativo $p>0.05$. respectivamente. Ver tabla 2.

De las condiciones patológicas de los recién nacidos el peso frecuente presentado fue 1000 a 1499gr 50.0% de los niños, de ellos el 23.1% tuvieron ROP, pero sin asociación estadísticamente significativo $p>0.05$ según hallazgo. Los niños con asfixia fueron 9.6% asociados con el padecimiento de ROP hasta 2 veces más siendo $X^2=5.5$, $p=0.019$ con un OR=2.2 con un IC=1.6 – 3.0 respectivamente. La neumonía intrauterina fue evidente en 21.1% de niño con ROP sin asociación estadísticamente significativa $p>0.05$. El trastorno metabólico en 11.5%, el SDR en 13.5% y la apnea 21.2% no se asocian estadísticamente significativa $p>0.05$ según hallazgo identificado.

La sepsis neonatal que ocurrió en 80.0% de los neonatos el 50.0% de ellos se asoció a ROP, siendo $X^2=9.4$, $P=0.002$ y el OR=0.40 con un IC=0.2 – 0.5 es decir la asociación no era estadísticamente significativa. Ver tabla 3.

La terapéutica utilizada en estos recién nacidos la fototerapia fue frecuente en 69.2% de los cuales 34.6% sufrieron ROP, pero no estaba asociado de manera estadísticamente significativo. La transfusión sanguínea fue efectuada en 17.3% de los cuales 13.5% tuvieron ROP, también no tuvo asociación estadísticamente significativa $p>0.05$ respectivamente.

La oxigenoterapia que fue realizada en 67.3% el 44.2% tuvieron ROP y esto fue considerado hasta 9 veces como riesgo para padecerlo de manera significativo $X^2=10.5$, $p=0.001$, OR=8.9 con IC=2.1 – 37.3 respectivamente.

El número de día de aplicación de oxigenoterapia más de 4 días fue en 26.9% de los cuales el 19.2% tuvieron ROP, pero no era estadísticamente significativo $p>0.05$. La fracción de inspiración de oxígeno indicado de 21 – 44% que ocurrieron en 44.2% el 23.1% sufrió ROP 10.0% más que los que no tuvieron o recibieron mayor porcentaje de oxígeno siendo $X^2=5.4$, $p=0.019$, OR=10.0 y IC=1.1 – 91.4. La aplicación de surfactante aplicada 11.5% ocurrió ROP en 7.7% de los niños. La metilxantina aplicada a 84.6% de todos el 46.2% tuvieron ROP sin asociación estadísticamente significativo, $p>0.05$. El uso de fármacos vasoactivo 7.7% de los pacientes tenía riesgo 2 veces asociación de padecer ROP siendo $X^2=4.3$, $p=0.037$, OR=2.1 y IC=0.65 – 2.9, respectivamente. Ver tabla 4.

X. DISCUSIÓN

La ROP que es una patología con alto valor económico, social y familiar que tendrá implicaciones consecuentes con el estilo de vida de estos 26 niños que la padecieron, se sabe que aproximadamente el 60-80% de los prematuros con peso menor a 1,500g, presentarán ROP entre el primero y segundo mes de vida, que fue cuando los recién nacidos de este estudio fueron diagnosticados.

Se conoce que la evolución de la mayoría de los casos (90%) se resuelven, principalmente los que tienen estadio 1 y 2, pero el resto (10%) progresa a estadios más severos, incluso ceguera; según en este estudio se observa que 14 neonatos de los que tenían ROP pesaban menos de 1500grs y dos terceras parte de la cantidad de ellos, el daño se extendía en la zona 3, con estadio 2, 3 y 1 plus. Según estos hallazgos de daño identificado exceptuando el plus, demuestra la posibilidad de recuperación total o satisfactoria pero no se puede descartar que progresen a un deterioro.

Los estadios 1 y 2 curan habitualmente sin dejar secuelas, las secuelas del estadio 3 dependerán de la localización. Si la enfermedad se encuentra en la zona III y no compromete el polo posterior el pronóstico visual es bueno. (OPS - OMS, 2018).

Una de las cosas que no se puede demostrar de este estudio es cuántos de ellos progresaron a mayor daño debido al diseño del estudio, pero se comprueba que los resultados que son satisfactorios se debieron a que la mayoría de los nacimientos ocurrieron después de las 32sg, situación que se demostraron en los estudios de prevalencia de Estrada 2015 en el hospital Carlos Roberto Huembes y el de Alvaríño 2017 en el hospital España, donde mencionan este mismo periodo de edad gestacional en la que se presentó ROP. Se considera que sería muy diferente la severidad si sucedieran antes de esta fecha.

También coincide en referir que son los niños del sexo masculino los más afectados. De acuerdo a la procedencia no implica una relación significativa, el mayor número que procede de áreas urbanas se debe a la proximidad donde está ubicado el Hospital Alemán Nicaragüense. Fueron pocos los niños con malformaciones y la principal las cardíacas que demostraron tener ROP no fue significativo para plantearla como un factor de riesgo.

Es característico que un buen número de mujeres se compliquen en el embarazo relacionado a la condición de ser adolescente, pero en relación a los resultados encontrados no es un factor que realmente intervenga en la ROP; así mismo ser hijo de un embarazo múltiple, aunque en ambos casos algunos niños nacieron prematuramente, pero por encima de las 32sg. Aunque no se ha desarrollado completamente la retina el riesgo de daño es menor. También no se logró demostrar que las patologías maternas como factor de riesgo para estos niños se relacionaran con el hecho de que al nacimiento prematuro presentaran ROP.

En todos los casos algunas de estas patologías maternas son condicionantes para que el niño presente algún tipo de infección temprana como la corioamnionitis, las IVU y RPM. La mayoría de los fetos expuestos a corioamnionitis materna desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica que también puede ser clínica o subclínica, pero en cualquiera de los dos casos, los mediadores inflamatorios se creen relacionados con efectos adversos sobre los vasos retinianos en desarrollo y, por tanto, los hacen más vulnerables al desarrollo de ROP, esto puede de alguna manera haber incidido en que dos tercios de todos los niños tuvieron sepsis neonatal y que la mitad de estos niños presento indistintamente a la severidad ROP, y que se asociaba, pero no de manera significativa como un factor de riesgo en este estudio.

Por otro lado, la Asfixia demostrada en los prematuros se asociaba estadísticamente significativo con la ROP porque obviamente no se comparó con ningún prematuro de los grupos controles, por ende, se afirma que este resultado es absoluto no hay lugar para esta afirmación.

En estudios demuestran evidencia de que las medidas restrictivas y/o persuasivas mejoran el uso racional de antibióticos y disminuye las infecciones intrahospitalarias, lo que aumenta su prescripción apropiada. Se dispone de evidencia, proveniente del registro del programa de ROP de la República Argentina, que muestra una asociación entre la presencia de infecciones (sepsis) y ROP; De este modo, la reducción de infecciones por medio de la implementación de estrategias efectivas de prevención, contribuiría indirectamente a la reducción de casos ROP. (Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, 2015)

Con esta afirmación se propone que coincidir la sepsis neonatal y ROP no debe justificarse el uso de antibiótico de manera preventiva sin una norma de uso racional, ya que no cambiaran los resultados de padecerla y con este hallazgo no se considera su recomendación.

Lo identificado como riesgo están más relacionados a las terapias aplicadas y no como se ha mencionado antes: el peso o la edad gestacional al nacer, en este estudio exceptuando la transfusión, la fototerapia, el uso de surfactante y el uso de metilxantina. De ahí la oxigenoterapia se asociaba hasta 9 veces más como riesgo de ROP.

Se considera como factor de riesgo tanto el tiempo de oxigenoterapia como la concentración de oxígeno recibida (FiO_2), así como, las fluctuaciones de esta. Su papel como factor de riesgo se debe a que la hiperoxia relativa al nacer hará que se frene la vascularización normal de la retina al inducir vasoconstricción e isquemia retiniana periférica. Cuando el oxígeno se retira posteriormente, se produce una gran activación de VEGF que da lugar a una angiogénesis patológica con la posibilidad de desarrollar ROP. El estrés oxidativo es importante también tenerlo en cuenta para el desarrollo de esta patología. (Gómez Cabrera, 2017).

Es importante mencionar que no fue el número de día lo que contribuyó a la aparición de ROP, sino las concentraciones mínimas de 21 a 44% de fracción de inspiración de oxígeno indicado, probablemente fuera menos tóxicos sino porque se pueden estar dando a la mayoría de recién nacido esta concentración como precaución para no exponerlo a altas concentraciones y el hecho mismo de su aplicación contribuye con la ROP. Estudios realizados han demostrado que los RN reanimados con bajas concentraciones de O_2 presentaron mayor sobrevida a la semana o al mes que aquellos reanimados con concentraciones más altas. (Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, 2015).

También se puede pensar que el resultado de esto sea tomando en cuenta la otra parte que recibió hasta 68.0% de FIO_2 y entonces hay una brecha intermedia entre ambos grupos en la que porcentaje de oxígeno aplicado contribuya con la aparición de la ROP que no se ha valorado. Se sabe desde el primer ensayo controlado aleatorio en ROP publicado en 1956

basado en el trabajo preclínico de Ashton y Patz encontró que la exposición a oxígeno > 50%FIO₂ aumentaba la incidencia de ROP en comparación con un grupo de oxígeno reducido, no siendo así en este estudio en que los niveles menores influyen en esta patología.

La otra terapéutica de riesgo relacionado fue el uso de los fármacos vasoactivo que se relacionó hasta dos veces más en relación a los que no se les aplicó este tipo de terapia. La circulación retiniana tiene capacidad de autorregulación, en cambio, la perfusión de la coroides está controlada por el sistema nervioso autónomo (SNA). Puesto que los fármacos vasoactivos provocan alteraciones en el funcionamiento del SNA, podrían contribuir al desarrollo de la ROP. (Gómez Cabrera, 2017).

XI. CONCLUSIÓN

1. En este estudio la mayoría de los recién nacidos (excepción de un solo caso que presentó estadio 1 plus de ROP), el tipo de afectación pudo haber tenido una resolución espontánea satisfactoria como se ha conocido en muchos otros estudios ya que ninguno tuvo estadio 4 o 5 de la enfermedad.
2. Se rechaza la hipótesis alternativa que el nacimiento más prematuro se relacione hasta cinco veces más que cualquier otro factor para ROP ya que la edad en este estudio no se demostró como factor de riesgo y se debe probablemente a la inclusión de un mayor número de prematuros después de la 32SG.
3. Se rechaza la hipótesis alternativa que las patologías maternas relacionadas a alteraciones hemodinámicas tienen dos veces más que las infecciosas a ROP debido a que no se demostró que la pre eclampsias ni las IVU se asociaron ROP en los recién nacidos estudiados.
4. Se acepta como hipótesis nula que las patologías asociadas al periodo neonatal del niño no influyen en ROP de acuerdo a los resultados, la sepsis se asocia, pero no como un factor de riesgo y las asfixias, aunque se demostró la asociación la conformación de los grupos caso y control no satisface el análisis para demostrarlo.
5. Se acepta la hipótesis alternativa que la aplicación terapéutica en este caso la oxigenoterapia con Fio2 entre 21 a 44% para el sostenimiento de la vida del neonato se relaciona más de 5 veces que la prematuridad, no así el uso de fármacos vasoactivo indicado que su riesgo era de 2 veces más.
6. De acuerdo a lo observado las condiciones terapéuticas en este estudio fueron mayores factores de riesgo para ROP.

XII. RECOMENDACIONES

Al personal médico de neonatología y pediatría.

1. Continuar realizando este tipo de estudio que permita tomar en cuentas los sesgos encontrados, en el que no se pudo comparar la prematuridad temprana y el peso como factor de riesgo para ROP, ya que en este estudio fueron considerados más niños prematuros después de la 30SG.
2. Considerar también la aplicación de oxigenoterapia, tomando en cuenta la comprobación de los bajos flujos en relación a los altos flujos si son factores de riesgo realmente.
3. Demostrar si hay una desvinculación entre el proceso patológico materno que inciden en el recién nacido con el hecho de los cuidados en sala de neonatología para la IAAS. Donde se descarte que son las IAAS las causantes de ROP. Y se compruebe que son las patologías maternas las que influyen en el desarrollo fetal.

A nivel de la dirección y equipo de revisión de la morbimortalidad perinatal e infantil.

1. Tomar en cuenta los hallazgos de este estudio para apoyar investigaciones que lo comprueben que la terapéutica es la que más está influyendo como factor de riesgo de ROP y no las otras características ya conocidas que suceden en otras unidades hospitalaria de manejo de recién nacidos prematuros.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- Alvariño Larios, J. A. (2017). Valoración Oftalmológica a fin de diagnosticar retinopatía en recién nacidos prematuros atendidos en el Hospital España de la ciudad de Chinandega, en el período de enero 2015 – junio 2016. Leon: UNAN - Leon. Recuperado el 1 de 2 de 2021, de <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/7234/1/240569.pdf>
- Camba Longueira, F., & Perapoch López, J. (2015). Retinopatía de la prematuridad. *Asoc Esp de Pediat*, 442-446. Recuperado el 20 de 11 de 2018, de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46.pdf>
- Campo Gesto, A., González Blanco, M. J., & Campos García, S. (2011). Retinopatía del Prematuro. Madrid: Marban. Recuperado el 28 de 11 de 2018, de https://www.todostuslibros.com/libros/retinopatia-del-prematuro_978-84-7101-715-4
- Cano Ruiz, R. (2010). Retinopatía del Prematuro. factores epidemiológicos y pronósticos. Madrid. Recuperado el 25 de 3 de 2018, de <https://eprints.ucm.es/id/eprint/2948/1/T23457.pdf>
- Castillo Malla, J. S. (2016). factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en el hospital Isidro Ayora de Loja. Loja- Ecuador: Universidad Nacional de Loja. Recuperado el 12 de 12 de 2018, de <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/17415>
- Chile, Ministerio de salud de. (2010). Retinopatía del prematuro. Santiago: Ministerio de salud. Recuperado el 27 de 2 de 2018, de <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/retinopatia-del-prematuro/descripcion-y-epidemiologia/>
- Curbelo, Q. L., Durán, M. R., Villegas, C. D., Broche, H. A., & Dávila, A. A. (2015). Retinopatía del prematuro. *Rev Cubana Pediat*, 69-81. Recuperado el 15 de 12 de 2018, de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=57732>
- Doig Turkowsky, J., Chafloque Cervantes, A., Valderama Rocha, P., Valderama Torres, R., & Vega Vega, R. (2014). Incidencia de la retinopatía y la prematuridad y evolución en sobrevivientes en hospital perinatal de Lima. *Revista Peruana de Pediatría*. Recuperado el 24 de 11 de 2018, de <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rpp/v60n2/pdf/a03v60n2.pdf>
- Estrada Rivera, T. E. (2015). Factores Predisponentes de Retinopatía del Prematuro en Servicio de Neonatología Hospital Escuela “Carlos Roberto Huembes” Junio 2010 a

- Octubre 2014. Managua: UNAN - Managua. Recuperado el 27 de 11 de 2018, de <https://repositorio.unan.edu.ni/6616/>
- Fátima Camba Longueira, J. P. (2008). Retinopatía de la Prematuridad . Asociación Española de Pediatría, 443.
- Gómez Cabrera, C. (2017). Análisis de los factores de riesgo clínicos en la retinopatía del prematuro. Malaga: Universidad de Malaga. Recuperado el 17 de 12 de 2018, de <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/15144>
- González Urquidí, O., & De la Fuente Torres, M. A. (2012). Incidencia de retinopatía del prematuro en el hospital Dr. Manuel Gea González. Rev Mex Oftalmol [Revista en línea]., 1-4. Recuperado el 18 de 12 de 2018, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2004/rmo041a.pdf>
- González Sampson, J. A. (2016). Prevalencia, y características clínico-terapéuticas de la Retinopatía del Prematuro en recién nacidos atendidos en el Hospital Bertha Calderón en el periodo de Enero 2013 a Diciembre 2015. Managua: UNAN - Managua. Recuperado el 17 de 12 de 2018, de <https://repositorio.unan.edu.ni/2969/>
- Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. (2015). Efecto de las medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias. En E. T. Ministerio de Salud, Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (pág. 61). Buenos Aires: Ministerio de Salud. Recuperado el 10 de 2 de 2021, de https://www.sap.org.ar/docs/comites/cefen/rop_2016.pdf
- Grupo ROP.arg. (2015). Retinopatía del Prematuro. Revista Argentina de Neonatología. Recuperado el 27 de 2 de 2018, de <https://oftalmologos.org.ar/herramientas/todo-sobre-rop-para-oftalmologos>
- Harrell , S., & Brandon, D. (2007). Retinopathy of prematurity: the disease process, classifications, screening, treatment, and outcomes. Neonatal Netw, 26(6): 371-378.
- Hellström, A., Smith, L., & Dammann, O. (2015). Retinopathy of prematurity. Health and Human service, 382(9902): 1445–1457. Recuperado el 4 de 12 de 2018, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782686/>
- Hospital Aleman - Nicaraguense. (2017). Registro de seguimiento de pacientes neonatos con retinopatía. Managua: MINSA. Recuperado el 27 de 2 de 2018
- Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (2000). Suplemento de oxígeno terapéutico para la retinopatía de prematuro de la prematuridad (STOP-ROP),. Pediatrics, 295-310. Recuperado el 28 de 11 de 2018, de

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34949/9789275320020resumo_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y

- Labrada Rodríguez, Y. H., & Diéguez, J. (2006). Comportamiento de la retinopatía de la prematuridad en la provincia de Las Tunas. *Rev Cubana Oftalmol*, 1 - 5. Recuperado el 27 de 11 de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762006000100002
- Lomuto, C. C. (2010). Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina. *Arch. argent. pediatr*, 24-30. Recuperado el 21 de 11 de 2018, de <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n1a06.pdf>
- Mena Espinal, L. F. (2013). Incidencia y Factores de Riesgo de Retinopatía del Prematuro en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) en el periodo 1 de mayo 2012 – 15 de diciembre 2013. Leon: UNAN - Leon. Recuperado el 17 de 12 de 2018, de <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/retrieve/5877>
- Mitra, S., Aune, D., Speer, C., & Saugstad, O. (2014). Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*, 105(3):189-99. Recuperado el 18 de 12 de 2018, de <https://www.karger.com/Article/Fulltext/357556>
- OMS. (2018). Nacimientos prematuros. Washington: OMS. Recuperado el 18 de 12 de 2018, de <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/682391cc-es/index.html?itemId=/content/component/682391cc-es>
- OPS - OMS. (2018). Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. WASHINGTON, D.C.: OPS - OMS. Recuperado el 25 de 11 de 2018, de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34948/9789275320020_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y
- Parrales, A. (24 de 11 de 2018). Fundación Nicaraguense busca fondo para bebe prematuros. END.
- Quinn, G. E., Gilbert, C., & Zin, A. (10 de 2010). Retinopatía del prematuro. *Chin Med Journ*, 2929-37. Recuperado el 21 de 11 de 2018, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034609/>
- Rodríguez Hurtado , F. J., & Cañizares, J. M. (2014). Despistaje de la retinopatía del prematuro. Nuestra experiencia sobre los límites de peso al nacer, edad gestacional y otros factores de riesgo. *Sociedad Española de oftalmología*, 15-21. Recuperado el 26 de 2 de 2018, de https://www.researchgate.net/publication/7031297_Screening_for_retinopathy_of_p

rematurity_Our_experience_about_limits_of_birth_weight_post-
conceptional_age_and_other_risk_factors

- Rosen, L. (2002). Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: Focus on Vascular endotelial growth factor (VEGF) blockers. *SAGE journal*, 9: 36-44. Recuperado el 30 de 10 de 2018, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11965229/>
- Ruíz Cano, R. (2000). *Retinopatía del prematuro Factores Epidemiológico y Pronóstico*. Madrid: Universidad de Computense.
- Sala, A., Chow, L., & Rogido, M. (2016). Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiant. *Anales de Pediatría*, 48-61. Recuperado el 24 de 11 de 2018, de <https://www.analesdepediatría.org/es-retinopatía-prematuridad-oxigenoterapia-una-relacion-articulo-13070182>
- Sánchez, C. (2013). *Retinopatía del prematuro*, Centro Nacional de Oftalmología,. Managua: Centro Nacional de Oftalmología,. Recuperado el 18 de 12 de 2018, de <https://repositorio.unan.edu.ni/8367/1/1622.pdf>
- Sang, J. K., Port, A. D., Swan, R., Peter Campbell, J., Chan, P., & Chiang, M. F. (2018). Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Survey of Ophthalmology*. Recuperado el 7 de 11 de 2018, de <https://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/retinopathy-of-prematurity-a-review-of-risk-factors-and-their-cli>
- Sociedad Iberoamericana de Neonatología. (2013). Tercer Consesnsio clinico SIBEN. Recuperado el 29 de 11 de 2018, de http://www.manuellosses.cl/BNN/siben_3_nutricion_rn_enfermo.pdf
- Torres, C. (9 de Octubre de 2017). Padres de bebés prematuros se organizan. *El Nuevo Diario*. Recuperado el 27 de 2 de 2018, de <https://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/442727-padres-bebes-prematuros-se-organizan/>
- Wikstrand MH, H. A., & otros, e. (2011). Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*, 100(12):1528-33. Recuperado el 28 de 11 de 2018, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21726282/>
- Zamorano Jiménez, C. A., Salgado Valladares, M., & Velásquez Valassi, B. (2012). Factores de riezgo asociados a retinopatias en prematuros. *Gaceta Medica de Mexico*, 19-24. Recuperado el 8 de 12 de 2018, de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3895017>

Zhang, Y., Ma, A., Wang, L., & Zhao, B. (2015). Nicotine and Nicotine Induced Neovascularization via Increased VEGF/PEDF Ratio. *Ophthalmic Res*, 55(1):1-9.

Zhu, T., Zhang, L., Zhao, F., Qu, Y., & Mu, D. (2017). Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *Plos ONE*, 12(4): e0175374. Recuperado el 17 de 12 de 2018, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388642/>

XIV. ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
UNAN – MANAGUA

Hospital Alemán - Nicaragüense.

Instrumento de recolección de la información.

“Factores de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020.”

Nota: La información es recolectada por la misma investigadora.

I. Características Generales del Recién Nacido. (Marque con x o según los solicitado si existe)	
No de Expediente: _____ Casos _____ Control _____	
Edad Gestacional al nacimiento. 22 a 27 SG _____ 28 a 30 6/7 SG _____ 31 a 34 6/7 SG _____	Edad de la pesquisa para ROP Antes de las 4 semanas de gestación _____ Entre las 4 y 6 semanas de vida _____ Después de las 6 Semanas de vida _____
Sexo F _____ M _____ Procedencia Rural _____ Urbana _____	Identificación del daño Extensión: derecho _____ izquierdo _____ ambos _____ Estadio Zona 1 Zona 2 Zona 3 Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 Estadio 5 Estadio 1 con plus Estadio 2 con plus Estadio 3 con plus Estadio 4 con plus Estadio 5 con plus
Presencia de Malformación congénita Sí ___ No ___ Malformación cardiaca _____ Malformación respiratoria _____ malformación gastrointestinal _____ malformación musculoesquelética _____ Síndromes _____	
II. Factores Maternos durante el embarazo. (Marque con x o según los solicitado si existe)	
Características de la Madre Adolescente. _____ Hábitos tóxico maternos _____ Desnutrición Materna _____ Gestación múltiples. _____	
Patologías maternas durante el embarazo Corioamnionitis materna _____ Hemorragia Materna _____ Anemia durante el embarazo _____ Diabetes gestacional _____ Preclampsia _____ Ruptura prematura de membrana _____ IVU a repetición en el embarazo _____ Uso de esteroides prenatales _____	

III. Condiciones patológicas del Recién Nacidos. (Marque con x o según los solicitado si existe)

Parto domiciliar: si ___ no ___

Peso al nacer en gr:

2499-1500gr ___

1000-1499gr ___

Menor o igual de 900gr ___

Patologías del recién nacido

Asfixia ___ Neumonía intrauterina ___ SDR ___ Hemorragia intracraneana ___ Sepsis ___ Apnea ___
Trastornos metabólicos ___ Displasia Broncopulmonar ___

IV. Terapéutica aplicada que se asocia a ROP. (Marque con x o según los solicitado si existe)

1. Fototerapia Si ___ No ___

2. Transfusiones Sanguíneas Si ___ No ___

3. Oxigenoterapia Si ___ No ___

- Numero de día de aplicación de oxígeno

1 día ___

2 a 3 días ___

4 a 7 días ___

+ de 7 días ___

- % de fracción de inspiración de oxígeno indicado

21-44% ___

45-68% ___

69-90% ___

+90% ___

4. Aplicación de Surfactante Si ___ No ___

5. Uso de fármacos vasoactivos Si ___ No ___

6. Uso de metilxantinas Si ___ No ___

Anexos 2.

RESULTADOS

Table 1.

Características generales de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020

Características generales		Total		Casos n=26		Controles n=26		X ²	p	OR	IC
		n	%	n	%	n	%				
Edad gestacional	22 a 30	9	17.3	6	11.5	3	8.5	1.2	0.27	2.3	0.5 – 10.4
	31 a 34	43	82.7	20	38.5	23	44.2				
Sexo	Femenina	29	55.8	12	23.1	17	32.7	1.9	0.16	0.45	0.14 – 1.3
	Masculino	23	44.2	14	26.1	9	17.3				
Procedencia	Rural	8	15.4	4	7.7	4	7.7	0.00	1.0	1.0	0.2 – 4.5
	Urbano	44	84.6	22	42.3	22	42.3				
Edad gestacional al diagnóstico	Antes 4sg	22	42.3	10	19.2	12	23.1	0.31	0.57	0.72	0.24 – 2.1
	4 a 6sg	30	57.7	16	30.8	14	26.9				
Identificación de daño	Derecho	5	9.6	5	9.6	-	-	5.5	0.01	2.2	1.6 – 3.0
	Izquierdo	5	9.6	5	9.6	-	-	5.5	0.01	2.2	1.6 – 3.0
	Ambos	16	30.8	16	30.8	-	-	23.1	0.00	3.6	2.1 – 6.0
	Zona 1	3	5.8	3	5.8	-	-	3.1	0.07	2.1	1.5 – 2.8
	Zona 2	10	19.2	10	19.2	-	-	12.3	0.00	2.6	1.7 – 3.8
	Zona 3	13	25.0	13	25.0	-	-	17.3	0.00	3.0	1.9 – 4.6
	Estadio 1	9	17.3	9	17.3	-	-	10.8	0.001	2.5	1.7 – 3.6
	Estadio 2	11	21.2	11	21.2	-	-	13.9	0.00	2.7	1.8 – 4.0
	Estadio 3	5	9.6	5	9.6	-	-	5.5	0.01	2.2	1.6 – 3.0
	Estadio 1 plus	1	1.9	1	1.9	-	-	1.0	0.3	2.0	1.5 – 2.6
Malformación cardíaca	Si	9	17.3	3	5.8	6	11.5	1.2	0.27	0.43	0.09 – 1.9
	No	43	82.7	23	44.2	20	38.5				

Fuente. Expedientes clínicos.

Table 2.

Factores maternos de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020

Factores maternos		Total		Casos n=26		Controles n=26		X ²	p	OR	IC
		n	%	n	%	n	%				
Factores maternos durante el embarazo	Adolescente	14	26.9	8	15.4	6	11.5	0.39	0.53	1.4	0.4 – 5.0
	Gestaciones múltiples	7	13.4	4	7.7	3	5.8	0.16	0.68	1.3	0.27 – 6.9
Patología Materna	Corioamnionitis	6	11.5	2	3.8	4	7.7	0.75	0.38	0.45	0.07 – 2.7
	Pre eclampsia	19	36.5	10	19.2	9	17.3	0.08	0.77	1.1	0.3 – 3.8
	RPM	10	19.2	6	11.5	4	7.7	0.49	0.48	1.6	0.40 – 6.7
	IVU repetida	7	13.4	4	7.7	3	5.8	0.16	0.68	0.71	0.14 – 3.5
	Uso de esteroides	6	11.5	3	5.8	3	5.8	0.00	1.0	1.0	0.18 – 5.4

Fuente. Expedientes clínicos.

Table 3.

Condiciones patológicas del recién nacido de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020

Condiciones patológicas del recién nacido		Total		Casos n=26		Controles n=26		X ²	p	OR	IC
		n	%	n	%	n	%				
Peso al nacer	2499 a 1500grs	24	46.2	12	23.1	12	23.1	0.00	1.0	1.0	0.3 – 2.9
	1000 a 1499grs	26	50.0	12	23.1	14	26.9	0.30	0.57	0.73	0.2 – 2.1
	≤ 900grs	2	3.8	2	3.8	-		2.0	0.14	2.0	1.5 – 2.7
Patología del recién nacidos	Asfixia	5	9.6	5	9.6	-		5.5	0.019	2.2	1.6 – 3.0
	Neumonía intrauterina	19	36.5	11	21.2	8	15.4	0.74	0.38	1.6	0.5 – 5.1
	Trastorno metabólico	14	26.9	6	11.5	8	15.4	0.39	0.53	0.67	0.1 – 2.3
	SDR	12	23.1	7	13.5	5	9.6	0.43	0.51	1.5	0.4 – 5.7
	Apnea	25	48.1	11	21.2	14	26.9	0.69	0.40	0.62	0.2 – 1.8
	Sepsis	44	84.6	26	50.0	18	34.6	9.4	0.002	0.40	0.2 – 0.5

Fuente. Expedientes clínicos.

Table 4.

Uso de terapéutica aplicada de riesgo en recién nacido asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020

Terapéutica aplicada		Total		Casos n=26		Controles n=26		X ²	p	OR	IC
		n	%	n	%	n	%				
Fototerapia	Si	36	69.2	18	34.6	18	34.6	0.00	1.0	1.0	0.3 – 3.2
	No	16	30.8	8	15.4	8	15.4				
Transfusión sanguínea	Si	9	17.3	7	13.5	2	3.8	3.3	0.06	4.4	0.8 – 23.7
	No	43	82.7	19	36.5	24	46.2				
Oxigenoterapia	Si	35	67.3	23	44.2	12	23.1	10.5	0.001	8.9	2.1 – 37.3
	No	17	32.7	3	5.8	14	26.9				
Numero de día de aplicación de oxígeno	>4 día	14	26.9	10	19.2	4	7.7	0.47	0.49	1.6	0.3 – 7.2
	>7 día	5	9.6	4	7.7	1	1.9				
% de fracción de inspiración de oxígeno indicado	21-44%	23	44.2	12	23.1	11	21.2	5.4	0.019	10.0	1.1 – 91.4
	45-68%	12	23.1	11	21.2	1	1.9				
	No uso	17	32.7	3	5.8	14	26.9				
Aplicaron surfactante	Si	6	11.5	4	7.7	2	3.8	0.75	0.38	2.1	0.36 – 13.1
	No	46	88.5	22	42.3	24	46.2				
Uso de fármaco vasoactivo	Si	4	7.7	4	7.7	-	-	4.3	0.037	2.1	1.6 – 2.9
	No	48	92.3	22	42.3	26	50.0				
Uso de metilxantinas	Si	44	84.6	24	46.2	20	38.5	2.3	0.12	3.6	0.65 – 19.8
	No	8	15.4	2	3.8	6	11.5				

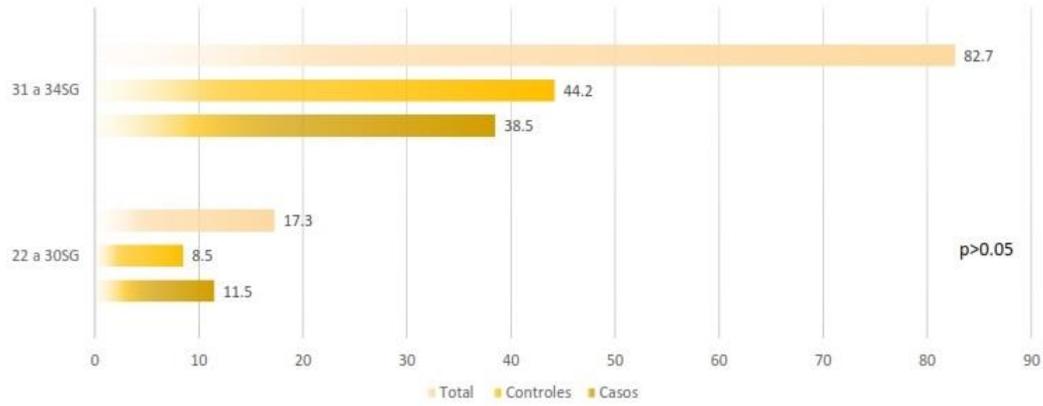
Fuente. Expedientes clínicos.

Anexo 3

Resultados

Gráficos 1.

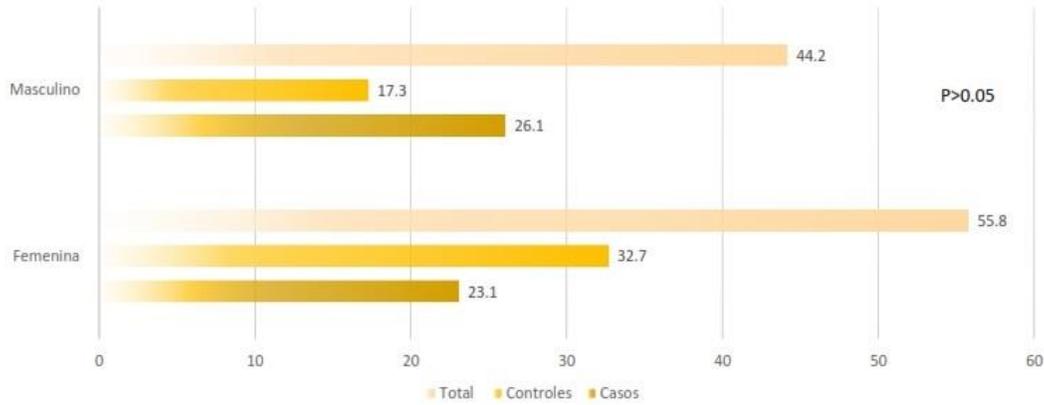
Semana de gestación al nacer como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 1.

Gráficos 2.

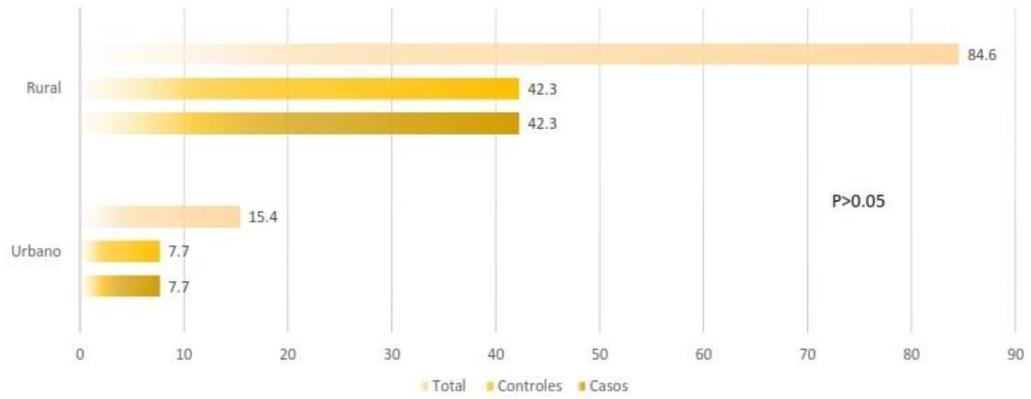
Sexo como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 1.

Gráficos 3.

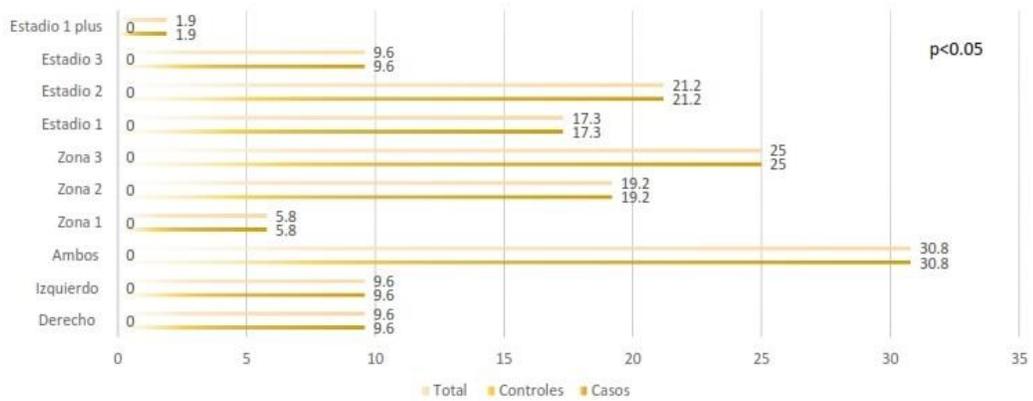
Procedencia como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 1.

Gráficos 4.

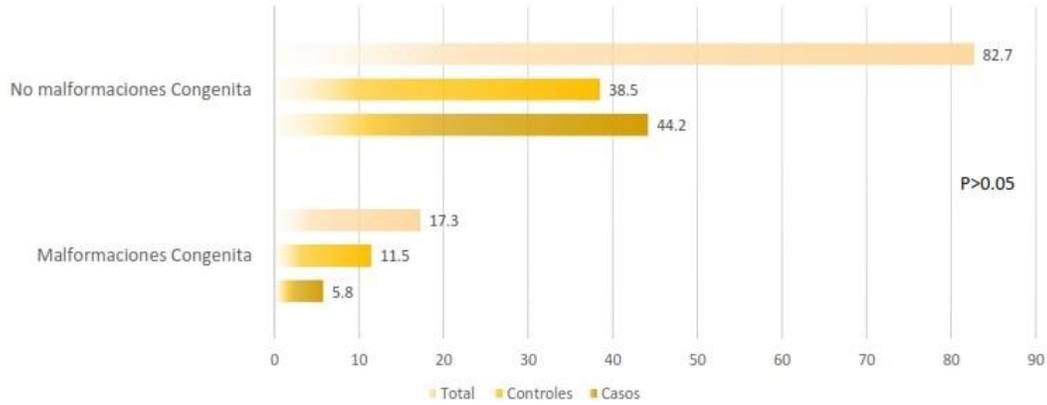
Identificación de daño Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 1.

Gráficos 5.

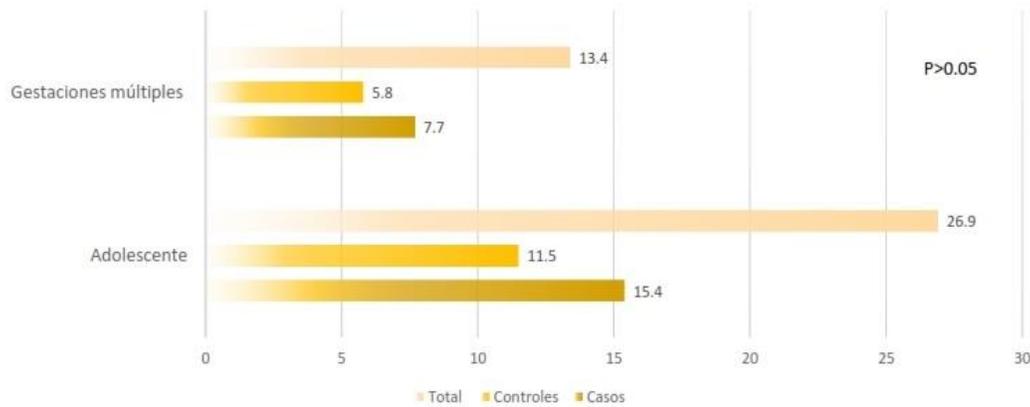
Malformaciones congénita como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 1.

Gráficos 6.

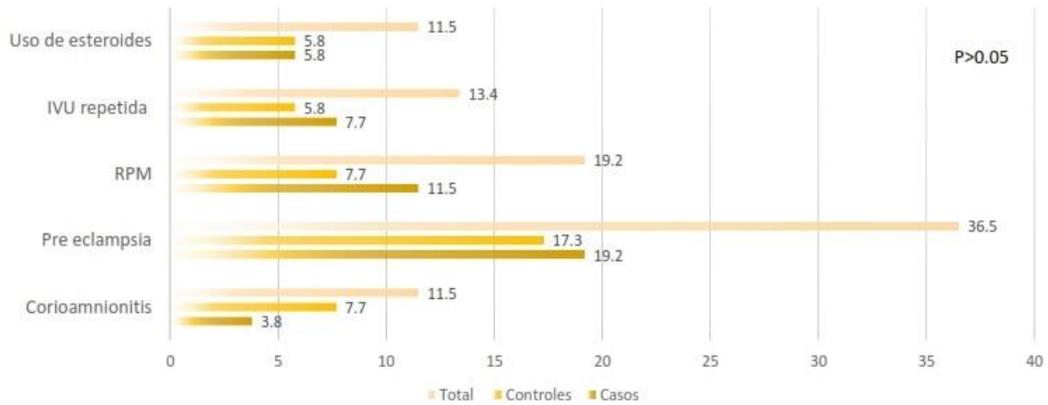
Factores materno durante el embarazo como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 2.

Gráficos 7.

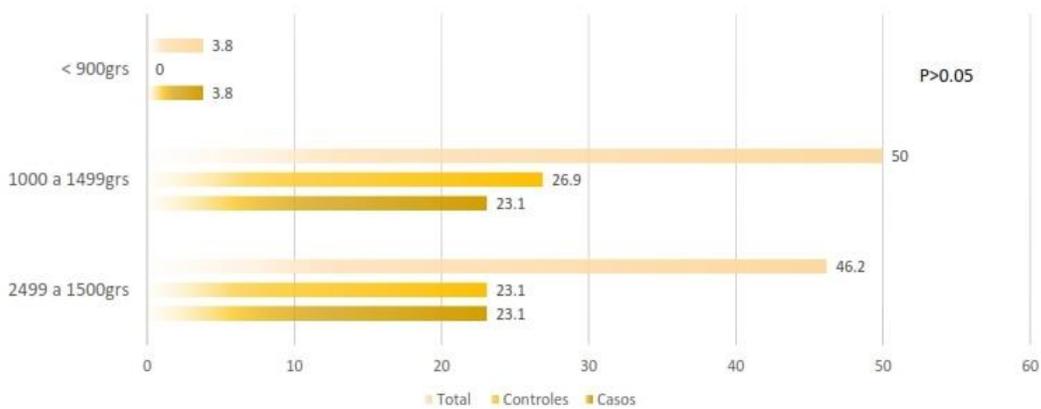
Patología Materna durante el embarazo como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 2.

Gráficos 8.

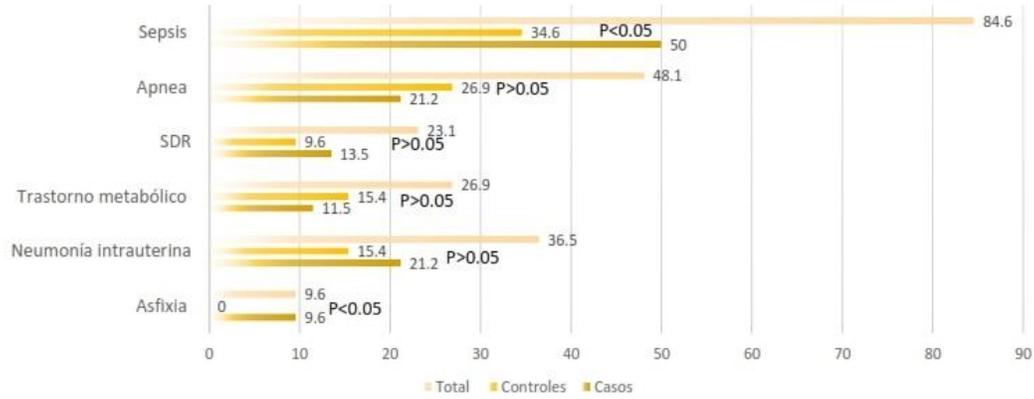
Peso al nacer del recién nacido como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 3.

Gráficos 9.

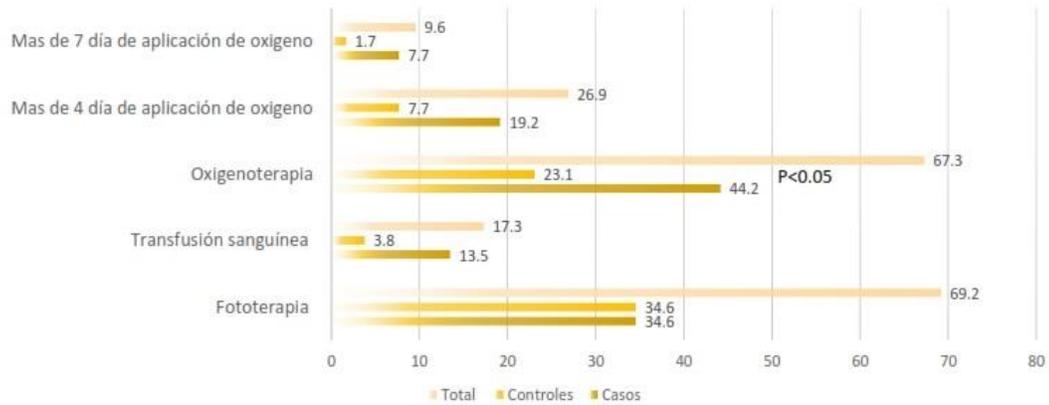
Patología del recién nacido como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 3.

Gráficos 10.

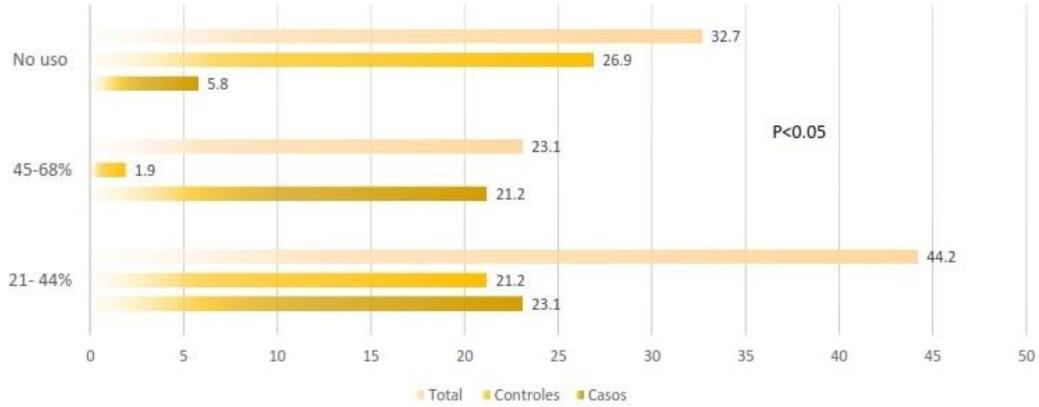
Terapéutica aplicada como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 4.

Gráficos 11.

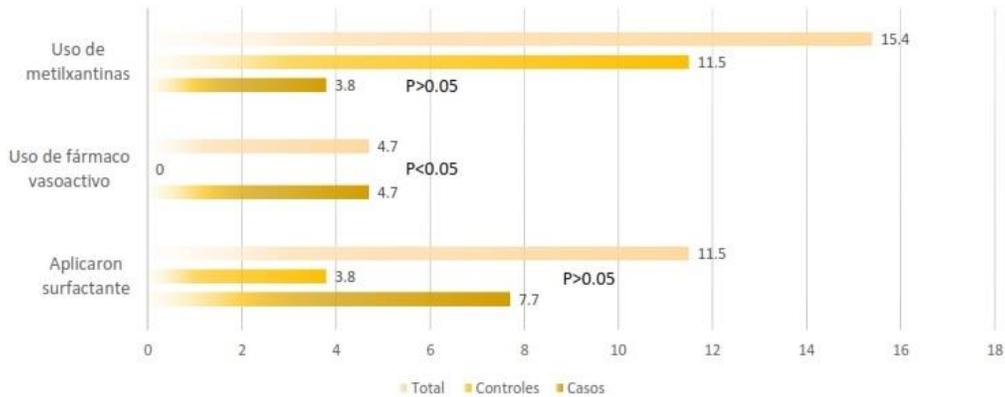
Terapéutica de porcentaje de fracción de inspiración de oxígeno indicada como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 4.

Gráficos 12.

Terapéutica aplicada como factor de riesgo asociado a Retinopatía del Prematuro atendido en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Hospital Alemán – Nicaragüense. Managua. Enero 2018 a diciembre 2020



Fuente tabla 4.