



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Tesis para optar al título de Médico Pediatra

Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, enero 2015 a abril 2018.

Autor:

Dra. Alba Lucia Rojas.
Médico Residente de III año de pediatría.

Tutor:

Dra. María Lisseth Vallejos R.
Médico Pediatra Neonatóloga.
Coordinadora del Servicio de Neonatología

Managua, 2018

AGRADECIMIENTO

Agradezco ante todo a Dios por la oportunidad de culminar mis metas.

Gracias al apoyo incondicional de parte de mi madre y de mi segunda madre las cuales ambas han estado conmigo siempre brindándome amor y consejos, ayudándome en todos los aspectos para mi formación personal y profesional.

Agradezco también a mis maestros que en este caminar han compartido de sus conocimientos y me han instruido en esta ciencia tan bella que es pediatría y en especial a la Dra. Maria Lisseth Vallejos que con su ayuda y conocimientos pude llevar a cabo este trabajo.

DEDICATORIA

A Dios por concederme la inteligencia, la perseverancia y la fuerza para cumplir mis metas.

A mi madre (Alba) y a mi segunda madre (Rita) con mucho amor y cariño les dedico todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de esta tesis.

A mi segunda familia como lo son mi novio, sus padres y mis verdaderas amistades que han estado conmigo alentándome y acompañándome durante mi formación.

OPINION DEL TUTOR

El Hospital Infantil Manuel Jesús Rivera de Nicaragua es un Centro de Referencia Nacional de recién nacidos con patologías médico- quirúrgicas graves, con los avances tecnológicos los pacientes prematuros han aumentado su supervivencia y la retinopatía del prematuro constituye una de las complicaciones más importantes de la prematurez, ya que puede provocar graves alteraciones visuales que lleven al paciente a incapacidad permanente tal como la ceguera.

Dado la gravedad de los pacientes recibidos y el impacto de la retinopatía del prematuro en la calidad de vida de estos pacientes, se decidió estudiar los factores que aumentan el riesgo de presentar dicha patología en la población de prematuros que ingresa a la unidad de neonatología del hospital infantil, con los resultados hemos encontrado información que nos ayudara a brindar recomendaciones, para ayudar a conocer factores que se pueden prevenir, a ampliar la población diana a estudio y de esta manera contribuir a mejorar la morbilidad y calidad de vida del recién nacido prematuro.

Dra. María Lisseth vallejos
Coordinadora del Servicio de Neonatología

RESUMEN

Con el propósito de evaluar los factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, entre Enero del 2015 y abril 2018, se llevó a cabo un estudio caso control retrospectivo, revisando los expedientes clínicos de 60 recién nacidos con ROP (casos) y 120 recién nacidos sin ROP (controles). El tamaño de la muestra fue determinado con una precisión del 95%, un poder estadístico del 80% y una razón de 2 controles por caso. Se analizaron características relacionadas con la madre, factores propios del recién nacido, morbilidad del recién nacidos y factores relacionados con el manejo. Se llevó a cabo un análisis uni y bivariado, aplicando la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando correspondió, por otro lado se estimaron OR no ajustados o crudos y OR ajustados a través de regresión logística no condicional (multivariada) incluyendo en el modelo inicial todas la variables que resultaron significativas en el análisis bivariado y en el modelo de regresión final solo las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS 23.0. Dentro de los factores maternos que incrementaron el riesgo de forma significativa solamente fue el no uso de glucocorticoides materno antenatal. En cuanto a los factores del recién nacido fueron la edad gestacional, el peso al nacer entre menor edad gestacional y menor pesos mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, sin embargo se demostró la presencia de ROP en recién nacidos pretérmino mayores (32-36 6/7), otros factores asociados fueron el APGAR al 1 y 5 minutos menor de 7 y la vía de nacimiento vaginal. Las morbilidades del RN que incrementaron de forma significativa el riesgo de retinopatía fueron la neumonía congénita, la sepsis tardía, SDR, los episodios de apnea, la presencia de hiperbilirrubinemia y la anemia. Los factores relacionados con la terapéutica que incrementaron el riesgo de retinopatía fueron la administración prolongada de oxígenos (> de 7 días) en cualquiera de sus modalidades, aplicación de surfactantes y la aplicación de fototerapia. Al llevar a cabo el análisis de regresión logística multivariada los factores independientes que incrementaron el riesgo con mayor fuerza de asociación, ajustados o controlados por potenciales factores de confusión o variables fueron: la vía de nacimiento vaginal (OR 2.8), edad gestacional <32 semanas de gestación (OR 5); uso prolongado de oxigenoterapia >de 7 días (OR 3); y la administración de surfactante (OR 3.8).

INDICE

I. INTRODUCCION	8
II. ANTECEDENTES	9
2.1. Antecedentes internacionales	9
2.2. Antecedentes nacionales	10
III. JUSTIFICACION	13
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
V. OBJETIVOS	15
5.1. Objetivo general	15
5.2. Objetivos específicos	15
VI. HIPÓTESIS	16
VII. MARCO TEÓRICO	18
7.1. Recién nacido prematuro	18
Diagnóstico	21
7.1. Retinopatía del prematuro	21
7.2. Factores etiológicos de la ROP	25
7.3. Clasificación de la retinopatía del prematuro	32
7.4. Tiempo y frecuencia de realización del examen	40

VIII. DISEÑO METODOLOGICO	42
8.1. Tipo de estudio	42
8.2. Área y periodo de estudio	42
8.3. Población de estudio	42
8.5. Variables	45
8.6 Operacionalización de las variables	47
8.7. Técnicas y procedimientos para recolectar la información	53
8.8. Técnica y procedimiento para analizar la información	54
8.9. Aspectos éticos	55
IX. RESULTADOS	56
X. DISCUSION	59
XI. CONCLUSIONES	62
XII. RECOMENDACIÓN	63
XIII. BIBLIOGRAFÍA	64
XIV. ANEXOS	67
Instrumento de recolección	67
Cuadros	69
Gráficos	75

I. INTRODUCCION

La Retinopatía del prematuro (ROP) es el trastorno del desarrollo de la retina en recién nacidos prematuros y es una de las complicaciones más serias y más peligrosas en dichos pacientes. Las arterias retínicas embrionarias comienzan a crecer en el tercer mes de embarazo y su desarrollo termina en nacimiento. Por lo tanto, las etapas de evolución del ojo son defectuosas en bebés prematuros, y el crecimiento vascular se detiene o es anómalo, y en última instancia, los vasos se vuelven muy frágiles, lo que puede ocasionar discapacidad visual en casos severos. (1)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la ROP es la segunda causa más frecuente de ceguera en niños en América Latina. A nivel mundial se estima que 60,000 niños se quedan ciegos debido a esta enfermedad, de estos 25,000 (42%) viven en América Latina. Con los avances de la neonatología que ha permitido la sobrevivencia de niños cada vez más pequeños, se estima que estos problemas se incrementaran sin un adecuado tamizaje. (2)

La prematuridad y el bajo peso al nacer se han asociado con un incremento en la incidencia de alteraciones oftalmológicas, a menor edad gestacional mayor riesgo de presentar algún desorden visual, se han reportado hasta en un 64%, siendo la retinopatía del prematuro la principal morbilidad oftalmológica en este grupo de población. Se cree tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez y el oxígeno los factores que con más frecuencia se han implicado en su patogenia, además de otros factores asociados como sepsis, hemotransfusiones etc. (3)

Con la realización de este trabajo pretendemos determinar los factores de riesgos que están Asociados al desarrollo de retinopatía en recién nacidos menores de 37 semanas de gestación tomando en cuenta factores propios del recién nacido, comorbilidades y factores asociados al manejo hospitalario y de este modo obtener recomendaciones para realizar tamizaje oportuno en los pacientes en riesgo, prevenir complicaciones graves y de esta manera contribuir a mejorar la calidad de vida de nuestros recién nacidos prematuros.

II. ANTECEDENTES

2.1. Antecedentes internacionales

Goncalves y colaboradores publicaron en el 2014 los resultados de una investigación longitudinal que tuvo como propósito estudiar la incidencia y factores de riesgo para retinopatía del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de la Universidad de Estadual de Montes Claros, Brasil. Los autores incluyeron recién nacidos ingresados en la UCIN con edad gestacional menor de 32 semanas y peso al nacer menos de 1.500 gramos, fueron seguidos durante un período de dos años. Los autores estimaron una incidencia de ROP del 44,5% (intervalo de confianza del 95%, IC = 35,6-46,1) en la población de estudio. Los factores de riesgo asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad fueron: peso al nacer menor de 1,000 gramos (odds ratio, OR = 4,14; IC del 95% = 1,34-12,77); edad gestacional menor a 30 semanas (OR = 6.69; IC del 95% = 2.10-21.31); uso de derivados sanguíneos (OR = 4.14, IC 95% = 2.99-8.99); y presencia de sepsis (OR = 1,99; IC del 95% = 1,45-2,40). Los autores concluyeron que la incidencia de ROP fue más alta que la encontrada en la literatura. Los principales factores de riesgo estaban relacionados con la prematuridad extrema. (9)

Singh y colaboradores publicaron en el 2016 los resultados de una investigación que tuvo como propósitos determinar la incidencia de la retinopatía del prematuro y los factores de riesgo asociado con su desarrollo. Para tal efecto los investigadores realizaron un estudio observacional de cohortes prospectivo una unidad de cuidados neonatales en un hospital terciario en la India. Los autores analizaron todos los prematuros hospitalizados con peso al nacer <1.5 Kg y edad gestacional ≤ 32 semanas y un grupo de recién nacidos pretérmino seleccionados con peso al nacer de 1.5 a ≤ 2 Kg y edad gestacional > 32 a ≤ 37 semanas, para estudiar otros factores de riesgo adicionales (neonatales y maternos). En la cohorte estudiada la incidencia general de ROP fue del 21,87%. De estos 14.28% tenían estadio I, 64.28% tenían estadio II ROP y 21.42% tenían enfermedad "Plus". Entre los factores de riesgo neonatales que resultaron significativos estaban los siguientes: 1) la oxigenoterapia encontrando que las posibilidades de desarrollar ROP aumentaron a medida que aumentaba

la duración de la oxigenoterapia (> 72 h) ($p = 0,0005$); 2) los episodios de hiperoxia, > 3 episodios ($p = 0,0002$); 3) la hipoxia con 2-3 episodios ($p = 0,008$); 4) Acidosis, ($p = 0.006$); 5) NEC ($p = 0.00002$); 6) sepsis comprobada ($p = 0.002$); 7) hiperbilirrubinemia que requiere fototerapia intensiva ($p = 0.002$); 8) PDA ($p = 0.0007$); y 9) nutrición parenteral parcial ($p = 0.02$). La estancia media en la UCIN fue más prolongada en pacientes con ROP ($p = 0,001$). Etapa 1 y 2 ROP sin enfermedad plus mostraron regresión espontánea (100%) en el seguimiento. La incidencia general de bebés requiriendo tratamiento con láser fue 14.28%. (10)

Owen y colaboradores publicaron recientemente en el 2017 un estudio cuyo objetivo fue evaluar el rol de números factores maternos, del recién nacido y ambientales propuesto como factores de riesgo de ROP. Los autores llevaron a cabo un análisis de cohorte retrospectivo de neonatos prematuros remitidos para la detección de ROP en una unidad de cuidados intensivos neonatales desde 2010 al 2015 (217 RN con ROP y 240 Rn sin ROP) en Estados Unidos de América. Los autores determinaron que el modelo más predictivo para el riesgo de ROP incluía la edad gestacional, el peso al nacer, la necesidad de cualquier cirugía y el uso profiláctico de magnesio materno. El área correspondiente bajo la curva (AUC) para este modelo fue 0.8641, mientras que el modelo tradicional de edad gestacional y peso al nacimiento predijo la enfermedad ROP con menos eficiencia con un AUC de 0.8489. El desarrollo de la ROP grave se predijo mejor edad gestacional (semana), la necesidad de cualquier cirugía y mayor probabilidad de muerte o moderada a severa displasia broncopulmonar a los 7 días. Finalmente, el modelo más predictivo para ROP tipo 1 incluyó edad gestacional (semana) y la presencia de enfermedad pulmonar crónica grave. (11)

2.2. Antecedentes nacionales

Después de llevar a cabo una búsqueda en los principales centros de documentación y bibliotecas de las Universidades Nacionales y en la base del Ministerio de Salud, no se encontró ningún estudio similar a la presente investigación en el cual se estimase la fuerza de asociación (Odds ratios) a través de análisis multivariado. Tampoco se encontraron

estudios realizados en Nicaragua después de una búsqueda en las principales bases de datos indexadas (PubMed, Scholar, Scielo).

Por lo tanto a continuación por motivos de comparación presentamos algunos estudios realizados a nivel nacional que exploran la presencia de ciertos factores asociados a ROP. A pesar de que dichos estudios señalan que se proponían determinar los factores de riesgo, ninguno de ellos estimó la fuerza de asociación y presentan solo distribuciones y asociaciones estadísticas sin indicar la dirección de la asociación. A continuación se detallan dichos estudios.

Se encontró en un estudio realizado en el 2013, en Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, se analizaron diferentes factores de riesgo encontrando con respecto a la edad gestacional al nacer, no hubo mayor diferencia entre las semanas 32 - 33 y 34 - 36, correspondiéndole 45.3% y 44.2%, respectivamente. Hubo algo similar en relación al sexo, ya que 50.5% eran femenino y 49.5% masculino. En relación al diagnóstico de base, el síndrome de dificultad respiratoria fue el más frecuente con 32%, seguido de otras enfermedades como anemia, apnea, hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, las cuales se agruparon en conjunto, correspondiéndole 30%. La menos frecuente fue la sepsis representando únicamente 13%. Con respecto a la cantidad total de días, que se recibió oxigenoterapia, la más frecuente fue de 1 – 4 días (55%), y con menor frecuencia la mayor a 21 días, correspondiéndole 3%. (12).

Chávez Flores en el 2015, estudio factores predisponentes de Retinopatía del Prematuro en Servicio de Neonatología del Hospital Carlos Roberto Huembés, encontrando los RN más afectados fueron los bebés entre 34 a 36 semanas de gestación con un 91%, del género masculino, con peso de 2000 a 2500 gramos y el estadio que prevaleció fue el estadio I, zona III 94%. En relación a los factores de riesgo, se observó que el 9 % de los neonatos 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 (13)

Lazo y Rivera en el 2012 realizaron un estudio para conocer incidencia y los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro en pacientes del Departamento de

Neonatología, HBCR. La incidencia global de retinopatía del prematuro fue del 33.33% con un 27.3% de enfermedad plus. Entre los factores de riesgo identificados con significancia estadística tenemos peso al nacer, edad gestacional, oxigenoterapia, ventilación mecánica, CPAP, transfusiones sanguíneas, llegando a la conclusión que a pesar de los múltiples factores asociados a la retinopatía del prematuro, esta es inversamente proporcional a la edad gestacional, el peso y sobre todo al uso de oxigenoterapia en cualquier modalidad. (14)

En el año 2013 Blando Gutiérrez realizó un estudio sobre comportamiento de ROP en la unidad de cuidado intensivo neonatal del HIMJR encontrando que la retinopatía del prematuro se desarrolló en el 7.4% de los pacientes estudiados siendo más frecuente Enfermedad plus 50%. En relación a los factores relacionados se encontró que el 80% de los pacientes eran pequeños para la edad gestacional, se administró oxigenoterapia al 50%, predominó el uso de oxígeno por cámara cefálica seguida de la ventilación mecánica, siendo el tiempo más frecuente de 4 a 7 días en un 80%. Se realizó transfusiones en el 90% de neonatos todos ellos con retinopatía grado I, II y enfermedad plus. (15)

III. JUSTIFICACION

Actualmente según estadísticas del MINSA la incidencia de nacimientos prematuros es del 10% y según la asociación pediátrica de Nicaragua la incidencia de ROP para el 2013 era del 33.33%. Se ha encontrado el desarrollo de esta enfermedad en niños cada vez más grandes (> 1500 grs) y más maduros (>32 SG), principalmente en países en vías de desarrollo como el nuestro, es por eso que la identificación y tratamiento oportuno de prematuros en riesgo es imprescindible para evitar el desarrollo de ceguera. (13)

A pesar del considerable progreso realizado en el tratamiento de ROP, sigue siendo una causa común de visión reducida en niños en países desarrollados, y su prevalencia está aumentando. Esta es una enfermedad prevenible y responde a los tratamientos adecuadamente si se diagnostica en etapas tempranas, pero en caso de retraso en el diagnóstico y tratamiento, puede llevar a la ceguera.

Desde el año 2011 se ha protocolizado como normativa el examen oftalmológico a nivel nacional para detección temprana de ROP. Actualmente en muchos hospitales del país no se lleva un control estadístico de los casos de ROP por lo que se desconoce con exactitud la incidencia a nivel nacional de los casos de ROP y sus complicaciones.

Dado que el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera es un centro de referencia nacional para el paciente críticamente enfermo con diferentes patologías, en el que se utiliza como tratamiento en casi 100% de los casos el Oxígeno en sus diferentes formas de administración (CPAP, ventilo terapia) es importante conocer los factores de riesgos a los que están expuestos los recién nacidos prematuros que desarrollan ROP, con el objetivo de obtener información que nos ayude a proporcionar recomendaciones necesarias para incidir en dichos factores y de esta manera prevenir no solo las complicaciones graves, si no la morbilidad oftalmológica secundaria mejorando la calidad de vida de esta población tan vulnerable.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La retinopatía del prematuro es una enfermedad caracterizada por un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos que irrigan la retina inmadura de los recién nacidos. Su etiología es de tipo multicausal, sin embargo los factores más importantes demostrados son la prematurez el bajo peso al nacer y el uso no controlado del oxígeno en las unidades de neonatología.

Según estadísticas del MINSA en nuestro país la incidencia de nacimientos prematuros es del 10%. Es por eso que con el objetivo de determinar los factores que están influyendo en la aparición de esta enfermedad, con el fin de prevenir y realizar un tamizaje oportuno de los pacientes en riesgo en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota, nos planteamos el siguiente problema:

¿Cuáles son los factores de riesgos asociados a Retinopatía del Prematuro (ROP) en recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, enero del 2015 a abril 2018?

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Analizar los factores de riesgos asociados a Retinopatía del Prematuro (ROP) en recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, entre enero del 2015 a abril 2018.

5.2. Objetivos específicos

1. Identificar qué características de la madre se asocian a un incremento en el riesgo de presentar retinopatía del prematuro, en los casos en estudio.
2. Determinar los factores del recién nacidos al momento del nacimiento que se asocian al desarrollo de la retinopatía del prematuro.
3. Establecer que comorbilidades neonatales se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar retinopatía en los recién nacidos prematuros.
4. Identificar qué factores relacionados con la terapéutica empleada en el manejo de los prematuros se asocian al desarrollo de retinopatía.

VI. HIPÓTESIS

1. Las características de la madre que incrementan el riesgo de presentar retinopatía del prematuro son
 - Madre menor de 20 años o mayor de 35
 - De procedencia fuera de Managua
 - Embarazo múltiple
 - Infecciones maternas perinatales
 - No uso de corticoides antenatales

2. Los siguientes factores con el recién nacido al momento del nacimiento que incrementan el riesgo de presentar retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérminos.
 - Vía de nacimiento vaginal
 - Lugar de nacimiento extrahospitalario (domiciliar)
 - Sexo
 - Edad gestacional
 - Peso al nacer
 - Apgar

3. Los siguientes factores relacionados con las comorbilidades incrementan el riesgo de presentar retinopatía del prematuro en recién nacidos pretérminos.
 - Neumonía congénita
 - Sepsis neonatal temprana
 - Sepsis neonatal tardía
 - Hemorragia intraventricular
 - Neumotórax
 - Persistencia de ductos arterioso
 - Anemia
 - Displasia broncopulmonar
 - SDR
 - Episodios de apneas
 - Hiperbilirrubinemia
 - Hemorragia pulmonar
 - Enterocolitis

4. Los siguientes factores relacionados con la terapéutica empleada en el manejo de los prematuros incrementan el riesgo de retinopatía
 - Ventiloterapia previo al ingreso
 - Transfusiones previas al ingreso
 - Oxigenoterapia y días de Soporte de oxígeno

- Ventilación Mecánica durante estancia hospitalaria
- CPAP
- Bigotera
- Cámara cefálica
- Aplicación de Surfactante
- Transfusión sanguínea durante estancia hospitalaria
- Fototerapia
- Uso de corticoides postnatales

VII. MARCO TEÓRICO

7.1. Recién nacido prematuro

El parto prematuro es el mayor desafío clínico actual de la Medicina Perinatal. La mayor parte de las muertes neonatales ocurren en recién nacidos prematuros, y la prematuridad es un factor de alto riesgo de deficiencia y discapacidad, con sus repercusiones familiares y sociales. (2)

Existe un aumento de la tasa de prematuridad en los países desarrollados, que refleja no solo el aumento de la tasa de incidencia, sino también los cambios en la práctica asistencial a estos neonatos, con avances de los cuidados obstétricos y neonatales, que permite la supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros. (2)

Definición

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación², siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días. La definición de pretérmino no implica valoración de madurez, como lo hace el término de prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente. La mayor parte de la morbimortalidad afecta a los recién nacidos “muy pre términos”, cuya EG es inferior a 32 s. y especialmente a los “pre términos extremos” que son los nacidos antes de la semana 28 de EG. La dificultad de conocer inequívocamente la EG, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia, para clasificar al neonato como “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 gr. y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 gr. y de “extremado bajo peso” al inferior a 1000 gr. (3)

Al establecer la relación entre los parámetros de peso y EG, podemos subdividir a la población de pre términos, en peso elevado, peso adecuado y bajo peso para su EG, situación que condicionara la probabilidad de determinada morbilidad postnatal.

Categorías de edad gestacional al nacimiento:

- Término precoz: 37 – 38 semanas.
- Prematuro tardío: 34 – 36 semanas.
- Prematuro Moderado: 32 – 33 semanas.
- Muy Prematuro: 28 – 31 semanas.
- Prematuro extremo: < 28 semanas.

Según su peso al nacimiento se clasifica:

- Peso bajo al nacer (< 2500 gr).
- Recién nacidos de muy bajo peso (< 1500 gr).
- Peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 gr).

RN pre términos tardíos

Los pre términos tardíos se definen como los nacidos de 34 semanas 0 día hasta 36 semana 6 días y constituye el 70% de todos los pretérminos, siendo el 8.8 % de los recién nacidos vivos, teniendo un riesgo de morbilidad de 10 veces más que los recién nacidos de término.

(3)

Los Factores que han sido implicados en el aumento del pre términos tardíos son:

- Mejoramiento de Diagnóstico prenatal de complicaciones fetales o maternas aumentan el intervencionismo obstétrico.
- Inexactitud del cálculo de edad gestacional.
- Aumento de los embarazos múltiples en parte explicada por el aumento de la reproducción asistida. La creencia errónea que la madurez completa se alcanza a las 34 semanas.
- Aumento de cesáreas electivas.

RN de término precoz

- El recién nacido de término precoz se define como los nacidos entre las 37 semanas 0 días y 38 semanas y 6 días. Son 17.5% de los nacidos vivos.
- Este grupo tiene mayor incidencia de dificultad en la adaptación respiratoria como es la taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria y la hipertensión pulmonar persistente.
- Los nacidos a las 37 semanas tiene 3 veces más síndrome de dificultad respiratoria que los nacidos a las 38 semanas y 7.5 veces más frecuente que los nacidos a las 39 a 41 semanas de edad gestacional. (5-8)

Etiología

La mayor parte de los prematuros son nacidos tras la presentación de un parto pretermino espontáneo o nacido tras amniorrexis prematura (>50%). La presencia de infección clínica o subclínica es sospechada, (cultivos positivos en los anexos fetales en el 60% versus al 20% de los término; vaginosis materna, marcadores inflamatorios elevados en líquido amniótico), aunque el tratamiento antibacteriano no es eficaz en el parto prematuro espontáneo. Por el contrario su uso en la amniorrexis prematura, consigue prolongar el embarazo, disminuir la tasa de coriamnionitis y mejorar los resultados neonatales. Otros factores asociados son la existencia de partos pre términos previos, la situación socioeconómica desfavorable de la madre y el tabaquismo materno. Las medidas que mejoran el cuidado antenatal, medico, dietético y social son eficaces en corregir la desigualdad y controlar la tasa de prematuridad. La raza negra aislada se muestra como factor de riesgo en varias series. (8-13)

La gestación múltiple espontánea o inducida, aumenta las tasas de prematuridad y representan aproximadamente una cuarta parte del pre términos. La incidencia de gemelos y tripletes se multiplico en los primeros años de desarrollo de las técnicas de reproducción asistida. Más del 50% de los gemelos y la práctica totalidad de los tripletes y múltiples, son recién nacidos pre términos. (8-13)

Las complicaciones maternas y fetales son la causa del 15 y el 25% de los pretermino. El mayor porcentaje viene representado por la hipertensión materna y la desnutrición

intrauterina, seguidas por el polihidramnios. La prematuridad es obstéticamente inducida en determinadas patologías fetales como la fetopatía diabética, el hidrops fetal etc.

Diagnóstico

Diagnóstico prenatal

Toda paciente con factor de riesgo o quien presente una diferencia entre la fecha de la última menstruación y la edad gestacional estimada por clínica o por exámenes paraclínicos, debe estudiarse para posibles causas de retraso del crecimiento intrauterino y debe recibir manejo cuidadoso y expectante, ya que este grupo presenta una mayor morbimortalidad que la población general. (14-17)

Diagnóstico post natal

A todo recién nacido debe calcularse la edad pediátrica usando las tablas de evaluación modificadas de Dobowitz (Ballard) o cualquier otro método semejante y comparar el crecimiento con las tablas de crecimiento intrauterinas clasificando también la talla, el perímetro cefálico y el índice pondo-estatural. (14-17)

7.1. Retinopatía del prematuro

Concepto

La retinopatía del prematuro es una vitreorretinopatía proliferativa periférica que se desarrolla en niños prematuros y que se cree tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez y el oxígeno los factores que con más frecuencia se han implicado en su patogenia. (14-17)

El ámbito de los resultados posibles de los pacientes con ROP se extiende desde las secuelas mínimas, que no afectan la visión, en los casos leves, a los bilaterales con una ceguera irreversible y total en los casos más avanzados. En los últimos años su importancia

ha aumentado debido a que se ven más lactantes con Retinopatía del Prematuro debido a la mayor supervivencia de los grandes prematuros (la incidencia de ROP en los que pesan al nacer menos de 750 gramos, debido a que tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo proveen cada vez más cuidados intensivos neonatales con mayor resolución por lo que la incidencia de ROP aumenta. Esta enfermedad es un reto significativo para todos los médicos que cuidan a lactantes prematuros. (14-17)

Epidemiología

Hay 36 millones de ciegos en el mundo, 1.6 millones de niños con compromiso visual severo y actualmente ocurren 500,000 casos nuevos por año. En el ámbito mundial se reportan incidencias de ROP que van de 12 a 78%, en cualquiera de sus estadios, en niños nacidos con menos de 1,500 g de peso. De los 50,000 ciegos por retinopatía, 24000 están en Latinoamérica. (18)

Entre 1943 y 1951, fueron 7000 niños prematuros ciegos en EEUU por ROP. En un solo año (1979) hubo 546 niños prematuros ciegos, y hoy por año hay unos 500 nuevos niños ciegos por ROP en EEUU. (18)

Cada año en los EE.UU., entre 1.100 y 1.500 niños experimentan las complicaciones de la ROP. Existen cinco estadios de retinopatía del prematuro desde un estadio leve (Estadio 1) hasta un estadio grave (Estadio 5), en el que la retina se desprende del ojo. Los bebés que presentan retinopatía del prematuro en estadio 1 y 2 están en estadio pre-umbral mientras que los de los estadios 3 a 5 pertenecen al estadio umbral. Afortunadamente, alrededor del 90 por ciento de los bebés que se encuentran en las Estadios 1 y 2 mejora sin tratamiento. Sin embargo, alrededor de la mitad de los bebés en el Estadio 3 y la mayoría de los que se encuentran en el Estadio 4 pueden sufrir daños oculares graves. Cada año, entre 400 y 600 niños, aproximadamente, quedan ciegos como consecuencia de la ROP.

Referencia histórica

Fue descrita inicialmente por Terry en el año 1942, bajo el nombre de Fibroplasia Retrolental, ya que este autor sospechó que se trataba de una forma especial de Persistencia

de la Vasculatura Fetal (Persistencia e Hiperplasia del Vítreo Primario). En el año 1952, Heath estableció el término de Retinopatía del Prematuro ¹⁹, el cual se sigue empleando en la actualidad. Fue en esta década de los 50 en la que se produjo la primera epidemia de ROP, que Kinsey relacionó con la oxigenoterapia del prematuro, dando origen a la primera medida terapéutica contra esta enfermedad, la restricción de la oxigenoterapia en el cuidado neonatal. Con ello disminuyó la incidencia de ROP, sin embargo, con los nuevos adelantos técnicos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales se consiguieron supervivencias en recién nacidos muy inmaduros y de muy bajo peso, por lo que en la década de los 80 se asistió a una segunda epidemia de ROP. (20)

Fisiopatología

La vasculogénesis normal se inicia en la semana 16 de vida intrauterina mediante un precursor mesenquimal que aparece en el nervio óptico y que va avanzando hacia la periferia y la alcanza a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas 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. (22-24)

Este precursor mesenquimal termina en el extremo más anterior en una fina red de capilares inmaduros que, por un proceso de absorción remodelación, forma arterias y venas maduras rodeadas de una red de capilares maduros. En estas condiciones de normalidad, el límite entre retina vascular y avascular es difuso. (22-24)

Ante un agente tóxico determinado, se produce primero una destrucción del endotelio de los capilares primitivos recién formados. Como intento de reparación se establece un shunt entre el mesénquima y las arterias y venas maduras. En este momento se interrumpe la vasculogénesis, pudiendo permanecer así días o semanas sin cambios. En el momento en que se reemprende la vasculogénesis, pueden suceder dos cosas: (22-24)

- Que las células del shunt se diferencien en células endoteliales capilares normales: se forma un cepillo de capilares que avanzan sobre la retina avascular y regresan las anomalías (sucede en >90% de los casos)
- Que las células del shunt empiecen a multiplicarse de forma indiferenciada, formando un tejido fibrovascular con gran capacidad de formación de colágeno: se forman membranas fibrosas vitreoretinianas que traccionan sobre la retina formando pliegues, desprendimiento de retina y en última instancia, fibroplasia retrolental.

Los factores que determinan si la evolución será en un sentido o en otro son desconocidos. Lo que sí está claro es que cuanto más posterior sea el proceso y mayor extensión abarque, peor será el pronóstico. Este concepto es tan importante que condiciona el sistema de clasificación de la ROP. (2).

Últimas tendencias en fisiopatología

En la actualidad se supone que la ROP es bifásica: en la fase I se produce una isquemia retiniana por insuficiente vascularización (fase de vasoobliteración hiperóxica). En la fase II dicha retina produce factores vaso proliferativos (fase de neovascularización), que pueden conducir al desprendimiento de retina. Los factores que controlan la vascularización pueden ser regulados por el oxígeno (principalmente el VEGF) o no (principalmente el Insulin-like Growth Factor, IGF-1). (22-24)

Un nivel bajo persistente en suero de IGF-1, es un marcador de riesgo de desarrollo ROP en las etapas iniciales postnatales, la fase I. Este factor es necesario para un desarrollo normal de la vasculatura retiniana, con un efecto permisivo sobre el VEGF. Ello significa que en la fase I la retina necesita IGF-1 para así permitir el efecto del VEGF y llegar a una vascularización normal.

La lactancia materna aportaría el IGF-1. Basándose en este hecho se consideró que el restablecimiento de niveles normales de IGF-1 podría prevenir la ROP, promoviendo a su vez un desarrollo vascular normal. En la fase II, por el contrario, se trataría de evitar estos factores, ya que se está produciendo una vascularización anómala hacia el vítreo. Concretamente la isoforma de VEGF con más relevancia en la ROP parecía ser la 164,

cuya elevación podría desencadenar el proceso. La isoforma 164 era la que se expresaba de forma predominante en el momento de la máxima neovascularización intravítrea. (22-24)

Ishida y colaboradores confirmaron la hipótesis demostrando que la inhibición del VEGF 164 podía suprimir la neovascularización anómala sin afectar a la angiogénesis fisiológica en un modelo animal de ROP. (12).

7.2. Factores etiológicos de la ROP

La retinopatía del prematura se cree tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez y el oxígeno los factores que con más frecuencia se han implicado en su patogenia. No obstante, existen estudios que afirman que la asociación de ROP con el oxígeno por sí solo no es clara, pues puede presentarse en ausencia de este, o en casos en que se administre con medidas de control, así como otros factores asociados como sepsis, hemotransfusiones etc. (22-24)

Entre los factores claramente asociados a ROP se encuentra la prematuridad, bajo peso al nacimiento, uso de oxígeno, sexo masculino y raza blanca.

Factores Perinatales

Factores maternos: un estudio reciente identifico factores maternos asociados a ROP. Wu y cols encontraron que en 144 prematuros asiáticos que la edad materna además del peso al nacer estaban significativamente asociados a la presencia de ROP, lo que sugiere un potencial factor de riesgo materno raza- dependiente para ROP, diferente de lo observado en la población occidental. (25)

Bajo Peso: El bajo peso al nacer, menor de 1,500 g, parece estar ligado a la inmadurez retiniana de una manera muy directa, aunque últimamente se relaciona más con peso menor de 1,200 y menor de 1,000 grs. Aunque no se encuentra documentado en la literatura la

razón exacta de este fenómeno, puede evidenciarse que la incidencia de ROP en pre términos con peso igual o mayor de 1250 g. de 26.1%, la cual aumenta a 66 % en pre términos con peso inferior a 1000 g, y se presenta en cerca del 90% de los neonatos de peso menor a 750 g. (25)

Sin embargo, este factor no es una condición suficiente para el desarrollo de la ROP, ya que entonces todos los prematuros desarrollarían la patología. Sería, por tanto, una condición necesaria, que debería unirse a otros factores.

En países industrializados como Estados Unidos el tamizaje se realiza en neonatos con un peso menor a 1,500 g, sin embargo en países en desarrollo se han encontrado casos de ROP en neonatos con peso mayor de 1250gr. Esto ha ocasionado que se modifiquen las conductas en países latinoamericanos.

Prematurez: Evidentemente la ROP como su nombre lo indica es una enfermedad del prematuro, esto es debido a que la retina humana es avascular hasta las 16 semanas de gestación, después comienzan a proliferar una red arteriovenosa que parte en el nervio óptico y que avanza hacia el borde anterior de la retina.

A las 36 semanas de gestación, la periferia nasal se encuentra vascularizada, lo que no ocurre en la zona temporal de la retina hasta las 40 a 45 semanas.

Por lo tanto un neonato que nace antes de las 37 semanas tendrá mayor riesgo de presentar ROP. La inmadurez retiniana asociada con la menor edad gestacional al nacimiento se asocia con peor pronóstico de la enfermedad, de manera que en aquellos recién nacidos con edad gestacional menor 28 semanas de gestación la incidencia es de 71%, entre las 28 y 30 semanas es del 33%, en los neonatos de 31 a 32 semanas de 32.1% y en los pacientes mayores de 32 semanas de gestación la incidencia disminuye 25.8%.

La inmadurez del ojo del RN pretérmino se manifiesta en mayor grado en la vascularización retiniana. La zona de transición entre la zona vascularizada y la avascular grisácea es progresiva, sin límite preciso, si evoluciona a ROP aparece un límite bien definido por vasoconstricción y obliteración de los vasos más inmaduros, la presencia de esta línea de separación es la característica diferencial entre el fondo de ojo de un prematuro normal y uno con ROP incipiente. (25)

En los últimos años con el equipamiento cada vez más complejo de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros ha aumentado considerablemente, incrementando el número de niños con retinopatía. En países industrializados el tamizaje de ROP se realiza en neonatos menores de 32 semanas de edad gestacional, pero en países en vías de desarrollo se han reportado casos de ROP en neonatos de 35 semanas.

Raza: En cuanto a la raza, según el estudio CRYO-ROP, los niños de raza negra tienen un riesgo menor de desarrollar ROP grave que los niños de raza blanca. (7)

Factores asociados a las comorbilidades del recién nacido pretérmino

Persistencia del ductus arterioso: Se ha relacionado tanto con el desarrollo como con la evolución de ROP, fundamentalmente asociado a los cambios hemodinámicos que produce la PCA y su efecto en una vasculopatía isquémica retiniana como es la ROP.”(Pardeep Kumar, 2011)”. Un estudio evaluó 131 prematuros, 79 con PCA y 52 sin PCA, sin encontrar un aumento en el riesgo de desarrollar ROP ni su gravedad. No está claro si esta posible relación descrita en algunos reportes está dada por la alteración hemodinámica que produce el cortocircuito izquierda a derecha, por su tratamiento con indometacina o si en realidad todo se relaciona con la inmadurez del paciente. (27)

Anemia (por cursar con hipoxia o falta de oxígeno). Tanto el aumento como la disminución de oxígeno están en relación con el ROP.

Ictericia con necesidad de fototerapia: Hay algunos autores que consideran que la exposición a la luz fluorescente de los hospitales contribuye al desarrollo de una retinopatía del prematuro, pero hasta la fecha no ha sido demostrado. La teoría más estudiada fue a raíz del trabajo de Glass. Dicho autor estudio prospectivamente el efecto de la exposición a la luz en las unidades de neonatología, encontrando que los niños menores de 1000 gramos, expuestos a una luz más brillante desarrollaron más frecuentemente ROP que los expuestos a una luz más tenue. El mecanismo patogénico sería la generación de radicales libres en la retina. De igual forma diversos trabajos realizados no han podido correlacionar intensidad de luz con la incidencia de retinopatía del prematuro. (12-15)

Sepsis: como factor de riesgo, genera una respuesta inflamatoria sistémica y posiblemente una alteración en la producción del factor de crecimiento vascular endotelial que altera la neovascularización de la retina lo cual no se ha demostrado totalmente. Datos recientes han demostrado que la sepsis aumenta la mortalidad y las morbilidades graves incluyendo ROP en prematuros de muy bajo peso. En un estudio de la red neonatal de Israel, la sepsis neonatal temprana en prematuros de muy bajo peso al nacer incremento el riesgo de ROP al doble. (12-15)

Sepsis por *Candida*: varios estudios clínicos reportan sepsis asociada a *Candida* con mayor proporción de ROP grave y tratamiento quirúrgico. (28)

Hipercapnia: Holmes reporto retinopatía inducida por dióxido de carbono en modelo de rata. (Holmes JM, Zhang S, 1998; 17: 608-16.) Más tarde otros reportes en modelo animal demostraron que la hipercapnia aumenta las isoformas de sintetasa de óxido nítrico, en la vasculatura retiniana, lo que resulta en toxicidad de dicha vasculatura. La información clínica es incompleta y no concluyente, lo cual no es inesperado por los múltiples factores involucrados en la patogénesis de ROP. (28)

Hiperglicemia: La hiperglicemia definida como glucosa plasmática > 150 mg/dl ocurre en el 45 % de los prematuros < 1000 gramos y en un 80 % en los menores de 850 g. Los estudios retrospectivos muestran que la hiperglicemia incrementa el riesgo de ROP en prematuros de peso extremadamente bajo (<1000g) pero no se ha establecido una relación casual. A la fecha se requieren más estudios si al prevenir o disminuir el episodio de hiperglicemia, disminuye la incidencia de ROP.

Deficiente incremento posnatal de peso: algunos estudios han demostrado que una pobre ganancia de peso posnatal pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de ROP, Estas observaciones podrían conducir a terapias médicas que contribuyan a la prevención de esta enfermedad.

Deficiencia de vitamina E: el sistema antioxidante de los prematuros es funcionalmente inmaduro debido a enzimas antioxidantes y bloqueadores de radicales libre deficientes. Como resultado de esto el prematuro es susceptible de desarrollar enfermedades mediadas

por radicales libre, dentro de las cuales esta ROP. (Villa M, 2013 pag 31-32). Se han encontrado niveles elevados de hipoxantina, un generador de radicales libres en el humor vítreo de neonatos con ROP. Estos hallazgos sugieren que antioxidantes como la vitamina E podrán ser útiles en la prevención de ROP. Dos metanálisis demostraron que la suplementación con vitamina E disminuyó significativamente el riesgo de ROP grave en prematuros de muy bajo peso, sin embargo hubo mayor riesgo de enterocolitis y un aumento de riesgo de sepsis cuando sus niveles alcanzaron los 3 mg/L, por lo que no se puede recomendar su empleo. (28-29)

Deficiencia de ácido graso Omega 3: en los prematuros que tiene mayores riesgos de presentar deficiencias de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, se ha demostrado que la fortificación con grandes cantidades de docosahexaenoico (DHA) puede ser beneficiosos en el pronóstico visual. (28-29)

Factores Genéticos: Existen asimismo teorías sobre la susceptibilidad genética a la ROP. En algunos casos de vitreoretinopatías exudativas familiares ligados al cromosoma X, en los que se producen cambios vasculares en la retina periférica similar a los que se ven en la ROP, se han visto mutaciones en el gen de la enfermedad de Norrie. En niños con ROP grave, se ha encontrado un incremento en la prevalencia de defectos en el gen de la enfermedad de Norrie. Un artículo publicado a finales del año 2006, que muestra los datos de un estudio retrospectivo llevado a cabo entre los años 1994 y 2004 sobre gemelos prematuros, concluye que, junto a la prematuridad y los factores ambientales, en la ROP existe una fuerte predisposición genética

Factores Asociados al manejo del recién Nacido

Oxigenoterapia: A causa de su relación inicial con la ocurrencia de Retinopatía del prematuro en los decenios de 1940 – 1950 y como es de todas las variables terapéuticas que se encuentra en el ambiente del prematuro, la más penetrante y más fácilmente manipulada por el médico, el oxígeno encabeza la lista de agente sospechosos de producir la lesión inicial que culmina en retinopatía del prematuro. La primera hipótesis y la más estudiada acerca de la Retinopatía del prematuro fue la hiperoxigenación retiniana. Kinsey

encontró asociación entre retinopatía del prematuro y la duración de la oxigenoterapia en un estudio multicèntrico y controlado en los años 1953. (12-15)

Ante un agente tóxico determinado, que podría ser el O₂ (se ha determinado que más de 10 horas de oxígeno inspirado sin control, a mayor tiempo de exposición a altas concentraciones de oxígeno mayor posibilidad de lesión retiniana en niños predispuestos.

En el momento en que se reemprende la vasculogènesis, pueden suceder dos cosas: Que las células del shunt arteriovenoso se diferencien en células endoteliales capilares normales y los capilares avancen sobre la retina avascular, y regresen las anomalías (suceden en más del 90% de los casos).

Que las células del shunt empiecen a multiplicarse de forma indiferenciada, formando un tejido fibrovascular con gran capacidad de formación de colágeno: se forman membranas fibrosas vitreorretinianas que traccionan sobre la retina formando pliegues, desprendimientos de retina y en última instancia fibroplasia retrolental. (12-15)

Los factores que determinan si la evolución será en un sentido o en otro son conocidos, pero no pueden ser bien controlados. A lo largo de los años varios autores describieron un aumento de la incidencia de la retinopatía del prematuro a pesar de la restricción de la oxigenoterapia. No se ha podido demostrar una correlación entre presión arterial de oxígeno e incidencia de la retinopatía del prematuro, incluso se ha descrito Retinopatía del prematuro en neonatos no sometidos a oxigenoterapia. Sin embargo en la comunidad científica sigue extendida la creencia de que el oxígeno está implicado de alguna manera en la ROP. Se debe controlar la presión arterial de oxígeno, que no debe exceder los 70 mmHg ni bajar de 40 mmHg, dependiendo del estado cardiorrespiratorio del niño. Según otros investigadores el oxígeno no tiene papel patogénico en retinopatía del prematuro, sino la isquemia retiniana periférica, que desencadenaría una liberación de factores angiogénicos. . (12-15)

Uso de esteroides posnatales: el uso de esteroides posnatales se ha asociado con la presencia de ROP. En un estudio aleatorizado en recién nacidos con peso al nacer menor a 750 g dependientes de ventilador y con edad posnatal entre 15 y 25 días, el uso de

dexametasona se asoció con una mayor frecuencia de ROP grave (56 vs 45%) y mayor necesidad de ablación. (18-19)

Transfusiones. La hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el oxígeno que la del adulto por lo que las transfusiones con sangre o concentrados de hematíes procedentes de donantes adultos hacen aumentar el oxígeno libre circulante en la sangre. (22)

Apnea y uso de surfactante: estos dos factores han sido reportados como factores independientes asociados a ROP. La presencia de apnea no solo incrementa el riesgo de desarrollo de ROP. También puede agravar una ROP preexistente

Uso de eritropoyetina (EPO): el empleo de EPO recombinante humana para disminuir el número de transfusiones se ha asociado en algunos estudios con el aumento en la incidencia de ROP pero en otros reportes no se ha demostrado tal incremento. Estos resultados nos llevan a la conclusión que hasta el momento no puede recomendarse el uso de EPO para la prevención de ROP y se requiere más estudios clínicos aleatorizados.

Iluminación retiniana/Fototerapia: Constituye una de las teorías etiológicas de la ROP, surgida a raíz del trabajo publicado por Glass en el año 1985. Se trataba de un estudio prospectivo sobre el efecto de la exposición a la luz en las unidades de neonatología, obteniéndose como resultado más destacado que los niños menores de 1000 g expuestos a iluminación intensa desarrollaron más frecuentemente ROP que aquellos expuestos a una luz más tenue. El mecanismo patogénico sería la generación de radicales libres en la retina. No debe olvidarse que los niños prematuros exponen sus retinas inmaduras a altas intensidades lumínicas sin ninguna limitación ya que sus pupilas carecen de una adecuada capacidad de contracción.

Pero estudios llevados a cabo recientemente encuentran que la reducción de la iluminación ambiental no tiene efecto sobre la prevención de la ROP. Por tanto, en el momento actual, no parece justificado el uso de protección ocular con el objetivo de disminuir la frecuencia de ROP.

En algunos trabajos se han encontrado otros factores de riesgo aunque no son constantes en todas las series: la hemorragia intracraneal, síndrome de distrés respiratorio, meningitis acidosis, embarazo múltiple, deficiencia de vitamina A, infección perinatal, falta de

alimentación con el pecho materno entre otros. Probablemente estos factores no influyen de forma independiente en la producción de la retinopatía y serían factores concomitantes debido a la mayor inmadurez, más bajo peso y mayor deterioro general de los niños con ROP. (18-19)

A pesar de todos los estudios desarrollados con objeto de determinar los factores etiológicos de la ROP, lo único que puede afirmarse en el momento actual es que la ROP es una enfermedad de origen multifactorial, no del todo conocida y por tanto difícil de prevenir. (18-19)

7.3. Clasificación de la retinopatía del prematuro

La Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad (ICROP) se publicó en dos partes, la primera en 1984 y posteriormente fue ampliada en 1987, dedicándose esta última parte principalmente al desprendimiento de retina. Se trató de un consenso de un grupo internacional de especialistas en retinopatía de la prematuridad. (18-19)

La introducción en 1984 de este acuerdo internacional sobre la clasificación de la ROP ha constituido uno de los acontecimientos más importantes referentes a esta patología. Constituyó la herramienta adecuada para poder indicar su gravedad, localización y extensión. De esta forma fue posible la comparación directa entre los diferentes centros en múltiples países, permitiendo así unificar los trabajos en común y proporcionando un gran impulso en su investigación. El hecho de disponer de una clasificación común hizo que en muy poco tiempo se pusieran en marcha varios estudios multicéntricos que contribuyeron a un mejor conocimiento de ciertos aspectos de la enfermedad.

Recientemente, un grupo de oftalmólogos pediátricos y especialistas en retina han desarrollado un documento consensuado que revisa algunos aspectos de la ICROP. Fueron necesarias realizar pocas modificaciones. Entre los aspectos novedosos respecto a la clasificación original se incluyen:

1) el concepto de una forma más virulenta de retinopatía observada en los niños de menor peso al nacimiento (ROP agresiva posterior, AP-ROP),

- 2) la descripción de un nivel intermedio de la enfermedad plus (pre-plus) entre la vascularización normal del polo posterior y una enfermedad plus franca.
- 3) una herramienta clínica práctica para estimar la extensión de la zona I.

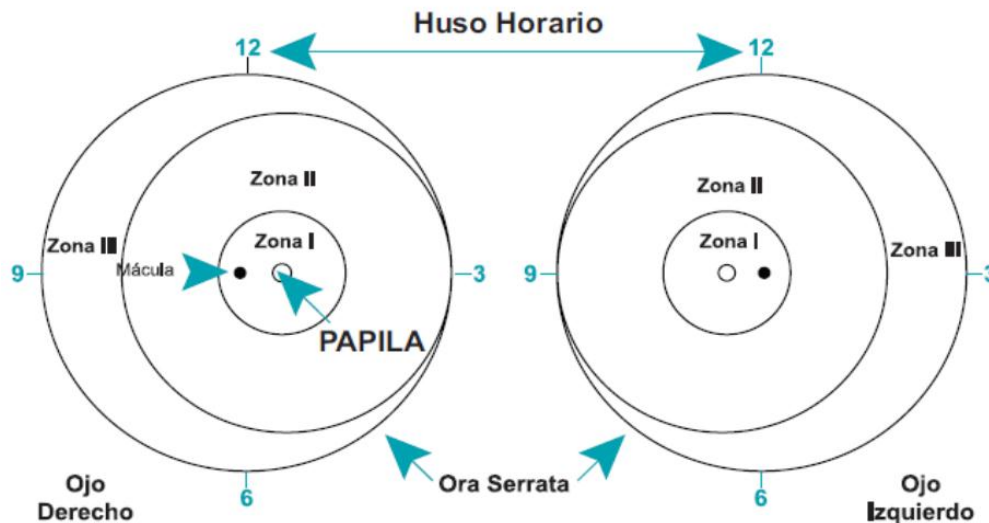
Localización

Con el propósito de definir la localización anteroposterior de la retinopatía, se describieron 3 zonas concéntricas de afectación retiniana. Cada zona se centra en la papila, en vez de en la mácula, en contraste con los dibujos retinianos estándar.

Zona I. Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fóvea.

Zona II. Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata en el meridiano horizontal.

Zona III. El espacio semilunar restante por fuera de la zona II. }



Extensión

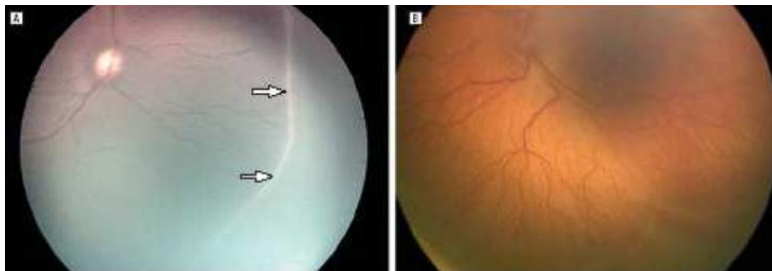
La extensión de la enfermedad se determina bien en horas de reloj, bien en sectores de 30° (cada sector horario equivale a 30° de circunferencia).

Estadaje

Previo al desarrollo de la ROP en el niño prematuro, la vascularización retiniana es incompleta o inmadura. Se definen 5 estadios de respuesta vascular anormal a nivel de las uniones entre la retina vascularizada y la avascular. Debido a que en un mismo ojo pueden presentarse más de un estadio de ROP, el estadaje de un ojo está determinado por la manifestación más grave presente. Sin embargo, con fines de registrar la exploración completa, se define cada estadio y la extensión de cada uno de ellos por horas de reloj o sectores. (18-19)

Estadio 1: Línea de demarcación.

Esta línea es una fina pero definida estructura que separa la retina avascular anteriormente de la retina vascularizada posteriormente. La línea es relativamente plana, blanca, a nivel del plano retiniano.

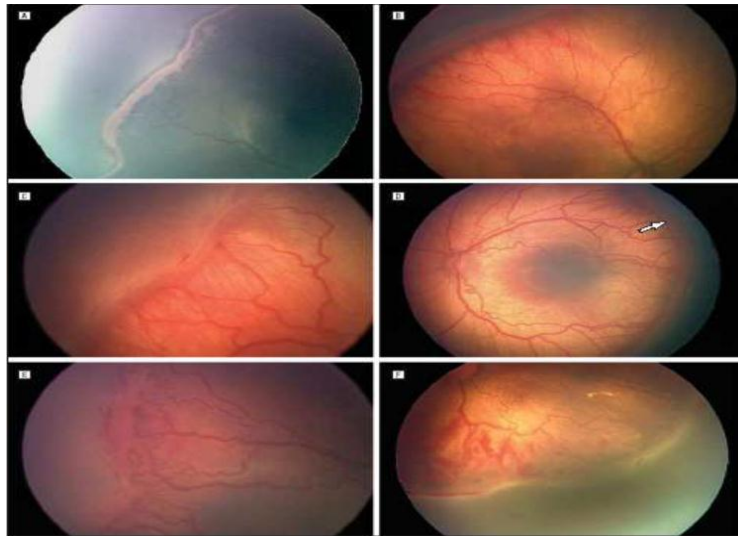


Estadio 2: Cresta.

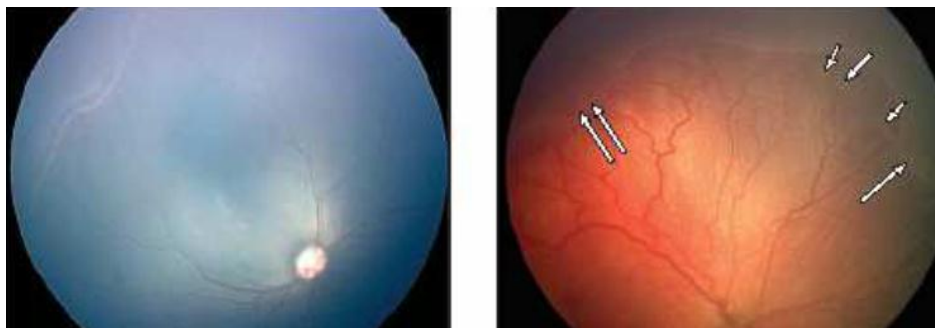
La cresta es la característica del estadio 2. Se corresponde con un engrosamiento de la línea de demarcación, adquiriendo altura y anchura, y extendiéndose sobre el plano de la retina. El color de la cresta puede variar de blanco a rosa y los vasos pueden dejar el plano retiniano posterior a la cresta para adentrarse en ésta. Pueden observarse pequeños penachos neovasculares aislados sobre la superficie retiniana, posteriores a la cresta. Estas

Lesiones no constituyen un grado de crecimiento fibrovascular, hecho necesario para la condición de estadio 3. (18-19)

Estadio 3: Proliferación fibrovascular extrarretiniana.



En el estadio 3, la proliferación fibrovascular extrarretiniana o neovascularización se extiende desde la cresta hacia el vítreo. La severidad de la lesión del estadio 3 puede subdividirse en leve, moderada o grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano que infiltra el vítreo. (18-19)



Estadio 4: Desprendimiento de retina parcial.

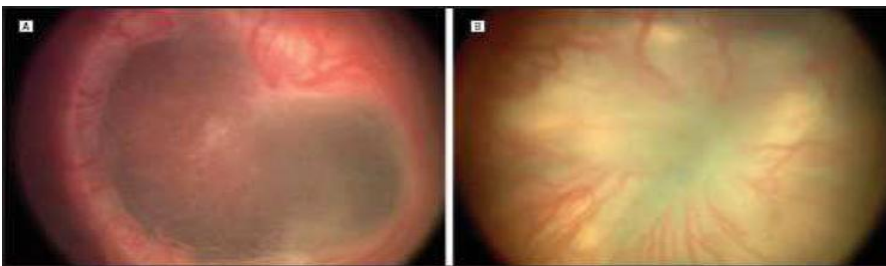
El estadio 4 se caracteriza por el desprendimiento de retina subtotal. Se divide en estadio 4A o extrafoveal y estadio 4B o foveal. Los desprendimientos retinianos del estadio 4 son generalmente cóncavos y la mayoría están orientados circunferencialmente. La extensión de los desprendimientos de retina depende del número de horas de reloj de tracción fibrovascular y su grado de contracción.

Típicamente, los desprendimientos de retina comienzan a nivel del punto de anclaje del tejido fibrovascular a la retina vascularizada.



Estadio 5: Desprendimiento de retina total.

En el estadio 5 el desprendimiento de retina es completo, generalmente en forma de embudo. Estos desprendimientos de retina son generalmente traccionales y pueden ocasionalmente ser exudativos. 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, siendo la configuración más frecuente aquella en la que el embudo está abierto tanto anterior como posteriormente.



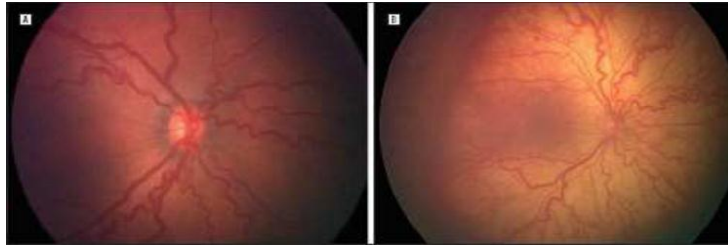
Enfermedad plus

Es un signo de progresión y puede aparecer en casi cualquier estadio. Se define como una Incompetencia vascular progresiva, que comprende alguno de los siguientes signos:

- Dilatación vascular
- Tortuosidad vascular
- Falta de dilatación pupilar
- Hemorragias periféricas en retina
- Turbidez del vítreo

Se puede clasificar en 4 grados:

1. Dilatación venosa
2. Tortuosidad leve
3. Tortuosidad moderada a severa
4. Tortuosidad severa con dilatación arterial y venosa



Enfermedad pre-plus

Hay un espectro de actividad ROP que viene indicado por la anormal dilatación y tortuosidad de la vasculatura del polo posterior. La enfermedad plus es la forma severa de esta alteración vascular. Se define como enfermedad preplus esas alteraciones vasculares del polo posterior que son insuficientes para el diagnóstico de enfermedad plus pero que muestran mayor tortuosidad arterial y mayor dilatación venosa de lo normal. Con el tiempo, las alteraciones vasculares pre-plus pueden progresar a una enfermedad plus franca.

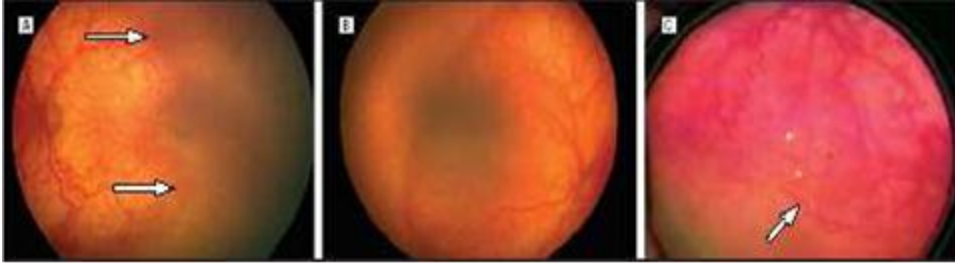


ROP agresiva posterior (AP-ROP)

Con este término se designa una infrecuente forma severa de ROP rápidamente progresiva. Si no se trata, generalmente progresa a ROP estadio 5.

Los signos característicos de este tipo de ROP son la localización posterior y la presencia de enfermedad plus prominente. Esta retinopatía rápidamente progresiva ha sido referida previamente como “enfermedad Rush” o “ROP fulminante” pero no se había incluido específicamente en la ICROP.

La AP-ROP se observa más frecuentemente en la zona I, aunque puede también presentarse en la zona II posterior. Precozmente en el desarrollo de la APROP, los vasos del polo posterior muestran un incremento en su dilatación y tortuosidad en los 4 cuadrantes desproporcionados respecto a la retinopatía periférica. Estos cambios vasculares progresan rápidamente. Se producen uniones vasculares retinianas no únicamente a nivel de las uniones entre la retina vascular y avascular. Con frecuencia resulta difícil distinguir entre arteriolas y vénulas debido a la significativa dilatación de ambos tipos de vasos. Igualmente pueden aparecer hemorragias a nivel de las uniones entre la retina vascularizada y la avascular. Otra característica importante de la AP-ROP es que generalmente no progresa a través de los clásicos estadios 1 a 3. Puede presentarse como una única red plana de neovascularización a nivel de las uniones entre retina vascularizada y avascular las cuales carecen de los rasgos típicos. La AP-ROP se extiende típicamente de forma circular y se acompaña con frecuencia de vasos circulares. (18-19)



Regresión de la ROP

La mayoría de los casos regresa espontáneamente mediante un proceso de involución o evolución de una fase vasoproliferativa a una fase fibrótica. Uno de los primeros signos de estabilización de la fase aguda de la ROP es el fracaso de la retinopatía en progresar al siguiente estadio. Algunos signos morfológicos caracterizan el establecimiento de la regresión o involución. El proceso de regresión ocurre a nivel de las uniones de la retina vascular y avascular ya que la vascularización avanza periféricamente. En exámenes seriados, la localización anteroposterior de la retinopatía puede cambiar de zona I a zona II o de zona II a zona III. La cresta puede cambiar de color, de rosa asalmonado a blanco.

Las secuelas involutivas incluyen un amplio espectro de cambios vasculares y retinianos periféricos y posteriores. Cuanto más severa sea la fase aguda de la retinopatía, mayores posibilidades de que los cambios involutivos sean graves ya que la enfermedad entra en lo que previamente se denominó fase cicatricial. (18-19)

Durante el proceso de involución pueden aparecer rasgos de alteraciones vasculares como áreas prominentes de retina avascular, ramificaciones vasculares anormales y vasos telangiectásicos. Asimismo, se producen cambios pigmentarios, con frecuencia aparecen amplias zonas de pigmentación disminuida o incluso incrementada localizada a lo largo de los vasos sanguíneos. También pueden apreciarse cambios circunferenciales a nivel de la interface vitreoretiniana, desde líneas finas hasta crestas más prominentes. En general, cuanto más graves sean los cambios periféricos, más graves serán los cambios del polo posterior. Dentro de estos últimos, se producen fenómenos traccionales que pueden variar desde pequeñas distorsiones de la arquitectura foveal a desplazamientos importantes de los vasos retinianos mayores, provocando con frecuencia heterotopia o ectopia macular. Finalmente pueden producirse como complicaciones tardías de regresiones de ROP

desprendimientos de retina traccionales y regmatógenos, y raramente desprendimientos exudativos. (18-19)

Evolución de ROP

- Bilateral y asimétrica
- Cuanto más posterior sea la enfermedad, mayor la zona avascular y mayor probabilidad de progresión a estadios más avanzados
- A mayor tortuosidad vascular mayor posibilidad de progresión a estadios más avanzados
- La presencia de hemorragias en polo posterior indica presencia de neovasos
- Los estadios 1 y 2 curan habitualmente sin dejar secuelas
- Las secuelas del estadio 3 dependerán de la localización
- Si se afecta zona III sin compromiso de polo posterior, el pronóstico visual es bueno
- En estadio 4^a se puede conservar un remanente útil de visión
- En el estadio 4b permite distinguir solo bultos y en el 5 solo percibe luz.

7.4. Tiempo y frecuencia de realización del examen

El primer examen debe realizarse 4-6 semanas después del nacimiento ya sea que se conozca o no la edad gestacional. Luego pueden ser modificadas según la condición del paciente. (18-19)

EDAD GESTACIONAL	PRIMERA EVALUACIÓN	EDAD GESTACIONAL POST
MAYOR 28 SEMANAS	4-6 semanas	32-34 semanas
27 SEMANAS	4 semanas	31 semanas
26 SEMANAS	5 semanas	31 semanas
25 SEMANAS	6 semanas	31 semanas
24 SEMANAS	7 semanas	31 semanas
23 SEMANAS	8 semanas	31 semanas

Se realizará la exploración a todo recién nacido pre término con peso al nacer menor de 15000 gr o con edad gestacional menor de 28 semanas. También a los que los neonatólogos u oftalmólogos, piensen que sean de alto riesgo por haber presentado un curso inestable aunque pesaran más de 1500 gr. (Ruíz R. Retinopatía del prematuro factores epidemiológicos y pronósticos).

VIII. DISEÑO METODOLOGICO

8.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico, con enfoque cuantitativo, observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, tipo caso control-control.

8.2. Área y periodo de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” de la ciudad de Managua, dicha unidad cuenta con diferentes servicios entre ellas la unidad de Neonatología la cual cuenta con tres diferentes áreas: Cuidados varios, cuidados intermedios y cuidados intensivos, que es donde se atiende a pacientes críticamente enfermos. El periodo de evaluación corresponde a los casos atendidos entre el 1 de Enero del 2015 y 15 de abril del 2018. La recolección de la información se llevó a cabo en el mes de abril del 2018.

8.3. Población de estudio

Universo

Niños prematuros que estuvieron ingresados en unidad de cuidados intensivos de neonato del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota en el periodo del 1 de Enero del 2015 y el 15 de abril del 2018. Durante el período de estudio se ingresaron 296 casos; 60 casos con ROP y 210 casos sin ROP.

Muestra

Determinación del tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios caso – controles retrospectivos:

$$n = \left(\frac{r+1}{r}\right) \frac{(\bar{p})(1-\bar{p})(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n_1 =número de casos

$n_2=r*n$

$Z_{\alpha/2}$ =Nivel de confianza

$Z_{\beta/2}$ =Nivel de potencia

r =razón de controles por caso

p_1 =proporción de casos con exposición al factor de riesgo

p_2 =proporción de controles con exposición al factor de riesgo

Los parámetros introducidos para el cálculo de la muestra fueron los siguientes:

Parámetros introducidos en la ecuación	
Frecuencia de exposición entre los casos	Se tomó en cuenta la literatura publicada para cada factor
Frecuencia de exposición entre los controles	Se tomó en cuenta la literatura publicada para cada factor
Odds ratio a detectar	2
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.8
Número de controles por caso	2
TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO	
Casos	38
Controles	76

Las proporciones esperada para cada factor de acuerdo a la literatura se detallan en la tabla siguiente y al final se presenta la muestra estimada para cada factor de riesgo. Todas las estimaciones se llevaron a cabo con el programa Power and Sample Size 2.0.

Variable	FR	Proporción esperada ROP vs NROP	Muestra ROP vs NROP	
FR Mayores				
Edad gestacional al nacimiento	<28 SG (prematuro extremo)*	<32 vs ≥ 32 sg 75% vs 25%	11 /22	Goncalves 2014
	28 – 31 SG (Muy prematuro)*			
	32 – 36 SG (prematuro moderado / tardío)			
Peso al nacer	< 1000 gr (Extremadamente bajo al nacer)	<1500 vs ≥ 150 g 95% vs 70%	25/49	Owen 2017
	1000- 1499 (Muy bajo baso al nacer)			
	1500 a 2499 (bajo peso)			
Tiempo de oxígeno	Ventilación mecánica >7 días	60 vs 25%	23/46	Goncalves 2014
Tiempo de oxígeno	< de 72 horas	60 vs 10	10/20	Singh 2016
Otros factores				
Apgar	Apgar 1 min < 7	78 vs 57	57/113	Goncalves 2014
	Apgar 5 min < 7	35 vs 15	56/112	Goncalves 2014
Transfusiones	Si	55 vs 21	24/47	Goncalves 2014
Fototerapia	Si	71 vs 24	13/26	
Sepsis	Si	98 vs 80	32 / 64	Singh 2016
Surfactante	Si	60 vs 30	32 / 63	Singh 2016

ROP=Retinopatía del prematuro; NROP=Sin retinopatía del prematuro.

Al final se seleccionó la muestra mayor y debido a que se identificaron 60 casos con ROP se decidió incluirlos a todos y 2 controles por casos (para un total de 120 controles).

Crterios de selección

Los casos y controles fueron seleccionados tomando en cuenta las siguientes definiciones de casos y controles.

Definición de casos: Todo recién nacido prematuro en quien se realiza evaluación oftalmológica tomando en cuenta las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y en quien se detecta afectación proliferativa periférica de la retina.

Definición de controles: Todo recién nacido prematuro en quien se realiza evaluación oftalmológica tomando en cuenta las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y se descarta afectación proliferativa periférica de la retina.

Tanto los casos como los controles tenían que cumplir los siguientes criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Edad gestacional al nacer menor de 37 semanas.
- Que haya cumplido Edad post natal recomendada para la revisión oftalmológica.

Criterios de exclusión:

- Historia clínica no legible o incompleta.
- Datos que se solicitan en ficha de recolección incompleta.
- Que no se haya realizado valoración oftalmológica.
- Niños con malformaciones ocular
- Expedientes no encontrados en el archivo al momento de la recolección de la información

Procedimiento de muestreo

Se incluyeron en el estudio todos los casos y una muestra aleatoria de los controles.

8.5. Variables

1. Variables respuesta (efecto)
 - a. Retinopatía del prematuro

2. Variables independientes (Factores de riesgo y predictores)
 - a. Factores de riesgos perinatales
 - Uso materno de Glucocorticoides antenatales
 - Peso al nacer
 - Apgar
 - Hidrocefalia

- Microcefalia
 - Hemorragia intraventricular
 - Infección Perinatal
 - Neumonía Congénita.
 - Persistencia del ductus arterioso
- b. Factores de riesgos relacionados con la comorbilidades.
- Sepsis Neonatal
 - Hemorragia intraventricular
 - Anemia
 - Displasia Broncopulmonar
 - Paro Cardiorrespiratorio
 - SDR
 - Apnea del prematuro
 - Procedimiento Quirúrgico
 - Hiperbilirrubinemia
 - Hemorragia pulmonar
 - Enterocolitis
5. Factores de riesgo relacionados con la terapéutica empleada en el manejo de los prematuros.
- Ventiloterapia previo al ingreso
 - Transfusiones previas al ingreso
 - Días de Soporte de oxígeno
 - Ventilación Mecánica durante estancia hospitalaria
 - CPAP
 - Bigotera
 - Cámara cefálica
 - Aplicación de Surfactante
 - Transfusión sanguínea durante estancia hospitalaria
 - Fototerapia
 - Esquema antibiótico
 - Uso de corticoides postnatales
3. Potenciales variables confusoras
- Edad gestacional al nacimiento

4. Potenciales modificadores de efecto
 - Sexo
 - Raza

5. Otras co-variables
 - Procedencia de la madre
 - Edad de la madre
 - Tipo de nacimiento
 - Vía del nacimiento
 - Tipo de embarazo
 - Días de Estancia Intrahospitalaria.

8.6 Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA	VALOR
Objetivo N°1			
Procedencia	Sitio de origen		Rural <ul style="list-style-type: none"> • Si • No Urbano: <ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Raza			Blanca <ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Tipo de nacimiento	Números de hijos que nacen en el parto		Simple <ul style="list-style-type: none"> • Si • No Múltiple <ul style="list-style-type: none"> • Si • No
No uso de corticoides prenatales	No aplicación de corticoides para la maduración pulmonar en un embarazo con APP		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Infecciones Perinatales	Proceso infeccioso en el tercer trimestre del embarazo		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Objetivo N°2			
Edad gestacional	Número de días, o semanas completas, a partir del primer día del último periodo menstrual normal	Semanas	<ul style="list-style-type: none"> • <28 sem. • 28 6/7 -31 6/7 sem • 32 6/7-33 6/7 sem • 34 6/7-36 6/7 sem
Sexo	Determinación fenotípica y genotípica innata		Masculino: <ul style="list-style-type: none"> • Si

			<ul style="list-style-type: none"> • No <p>Femenino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Apgar	Puntuación clínica que valora el estado cardiorrespiratorio al primer minuto y a los 5 minutos, así como la necesidad de maniobras de Reanimación.	<p>Asfixia severa.</p> <p>Asfixia leve.</p> <p>Normal</p>	<p>a. 0 a 3.</p> <p>b. 4 a 7.</p> <p>c. 8 a 10.</p>
Objetivo N°3			<ul style="list-style-type: none"> •
Hiperbilirrubinemia	Nivel sérico de bilirrubina que persiste elevado		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Apnea	Interrupción de la respiración durante más de 15 segundos o de cualquier duración si va		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

	acompañada de cianosis y bradicardia		
Displasia broncopulmonar	Enfermedad pulmonar crónica pueden sufrirla los prematuros de muy pequeño tamaño que precisan oxígeno y tratamiento con respirador.		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
EMH	Síndrome caracterizado por una progresiva y severa dificultad respiratoria, debido al progresivo deterioro pulmonar, que termina en un deficiente intercambio gaseoso a nivel alveolar		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Hemorragia intraventricular	Complicación o accidente hemorrágico encefálico del RN pretérmino o término que ocurre durante el parto o en los primeros días de vida		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Enterocolitis	Síndrome gastrointestinal y sistémico grave que afecta los recién nacidos especialmente los prematuros		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Persistencia del conducto arterioso	Persistencia del conducto arterioso más allá de los primeros días de vida.		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días transcurridos entre el ingreso y egreso del paciente a la unidad neonatal		<ul style="list-style-type: none"> • 1-10 • 11-20 • 21-30 • >30
Objetivo N°4			<ul style="list-style-type: none"> •
Procedimientos quirúrgicos	Realización de cualquier tipo de cirugía		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Transfusiones	Es la utilización de paquete globular		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

No de transfusiones	Cantidad de transfusiones recibidas por el paciente		<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 • >4
Fototerapia	Terapéutica con luminoterapia con tubos fluorescentes azules		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Uso de surfactante	Uso de surfactante pulmonar para tratamiento de EMH.	1 dosis 2 dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Antibioticoterapia	Tratamiento antibiótico específico indicado para el manejo de procesos infeccioso en el neonato.		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Oxigenoterapia	Es el procedimiento por el cual se utiliza el oxígeno como tratamiento de la prematuridad		<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Ventilación mecánica	Modalidad terapéutica de soporte de la ventilación	Días	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Tiempo de oxigenoterapia	Es el tiempo transcurrido	Días	<ul style="list-style-type: none"> • < 72 hr • 72 hr- 6 días

	entre el inicio y el final de la terapia con oxígeno tejido		<ul style="list-style-type: none"> • 7-14 días • >15 días •
--	---	--	---

8.7. Técnicas y procedimientos para recolectar la información

Identificación de los casos

Se solicitó autorización a la unidad de salud de manera escrita para la realización de este estudio. Se revisó el libro de egresos de recién nacidos de donde se obtuvo los números de expedientes de los pacientes pre términos que fueron ingresados durante el periodo del estudio.

Fuente de información

La fuente de información es de tipo secundaria representada por el expediente clínico. Una vez identificados los casos se solicitó en el servicio de estadística todos los expedientes clínicos para su revisión.

Unidad de análisis

La unidad de análisis corresponde al paciente recién nacido prematuro con ROP (caso) o sin ROP (control) incluidos en el estudio.

Instrumento de recolección de la información

Basado en la revisión de la literatura y en la opinión de expertos, se diseñó un formulario de recolección de la información que incluyó cuatro secciones, que contienen las características generales del prematuro, las condiciones del nacimiento, así como las comorbilidades asociada, terapéuticas empleadas. En un primer momento se llevó a cabo

una prueba piloto a través de la revisión de 5 expedientes clínicos para validación del instrumento. Una vez realizada la prueba piloto se realizaron las modificaciones necesarias al instrumento.

8.8. Técnica y procedimiento para analizar la información

La información obtenida a través de la revisión de los expediente clínicos fue introducida en una base digital creada con el programa SPSS 23.0.

Las variables categóricas son descritas en términos de frecuencias absolutas (número de casos) y relativas. Las Variables cuantitativas son descritas en términos de media, mediana, desviación estándar y rango.

En primer momento se llevó a cabo un análisis invariado para identificar asociaciones entre variables y asociaciones de las variables predictoras (factores) y la variable respuesta (ROP), aplicando las pruebas de Chi², T de Student y ANOVA según corresponda.

En un segundo momento se llevó a cabo un análisis bivariado con todas aquellas variables asociadas significativamente con la variable respuesta, determinando la fuerza de asociación a través del cálculo de Odd Ratios y sus respectivos intervalos de confianza con un análisis de regresión logística no condicional (multinomial). Luego con las mismas variables se llevó a cabo un análisis multivariado determinándose OR ajustados con un análisis de regresión logística. En un siguiente paso se excluyeron aquellas variables que no resultaron significativas OR (IC que incluya el 1; $p < 0.05$) y se repitió el análisis hasta obtener un modelo que incluyera solo variables asociadas significativamente con las variables respuestas.

En el análisis multivariado se incluyeron potenciales factores de confusión y covariables con el objetivo de reducir el efecto confusor residual, incluyendo el estrado de edad gestacional.

8.9. Aspectos éticos

Se tomará información que es de utilidad para el estudio, únicamente con el propósito académico de los expedientes, no se modificaran, ni alteraran los datos ni los diagnósticos o cualquier contenido del mismo, la información se mantendrá en anonimato y confidencialidad sobre los nombres de los pacientes y personal médico tratante. La información se dará a conocer en la institución para que los médicos y el personal gerencial, conozcan el comportamiento de esta patología.

IX. RESULTADOS

Con respecto a las características de la madre entre casos y controles se observó que no hubo diferencias significativas para la edad ($p=0.791$), en ambos predominó la edad entre 20 y 35 años (61%). Con respecto al total de casos hubo un predominio de la procedencia urbana (57%) y tampoco se observaron diferencias significativas entre casos y controles ($p=0.75$). Con las infecciones perinatales no se observó diferencia significativa ($p=0.59$). Con respecto al no uso de glucocorticoides antenatales se observó que no se usó en el 45% de casos y en el 18.3% de los controles con una diferencia significativa de ($p=0.0001$). (Ver cuadro 1).

Tanto en los casos como en los controles predominó el embarazo simple (87%) ($p=0.16$), el sexo masculino (64%) ($p=0.66$) y el parto intrahospitalario (92%) ($p=0.68$), no observándose diferencias significativas en dichas variables. (Ver cuadro 2)

Sin embargo si se observaron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a la edad gestacional al nacer y el peso al nacer.

En los casos el 30% estaba entre 28 y 31 SG, en los controles solo el 10% tenía entre 28 y 31 SG, el 11% <28 SG, y ningún control tenía <28 SG, entre 32-<34 SG se encontró 25% y 13.3% en los controles y entre las semanas 34-37 un 33% en los casos y un 76.7% en los controles con una diferencia significativa ($p=0.0001$). (Ver cuadro 2)

En los casos el 35% pesaba estaba entre 1000 y 1500 gr y el 10% <1000 gr. En los controles el 10% pesaba estaba entre 1000 y 1500 gr y el 1.7% <1000 gr ($p=0.0001$). En los caso con peso entre 1500-2499 se encontró 51.7% y en los controles 79.2 %, y solo un 3.3% >2500 gr de los casos y 5.8% en los controles. ($p< 0.0001$) (Ver cuadro 2).

Se observaron diferencias significativas entre casos y controles con respecto a la vía de nacimiento ($p=0.006$), en los casos la cesárea se presentó en un 36.7% y 58.3% en los controles, el parto 63% en los casos y 41.7% en los controles. Con respecto a la ocurrencia de Apgar < 7 al primer minuto (10% vs 3.3%; $p=0.066$); Apgar <7 a los 5 minutos (5% vs 0.8%; $p=0.074$) (cuadro 3).

Con respecto a las comorbilidades se observó diferencia significativa en Neumonía congénita (21% vs 11.7%; $p=0.077$), síndrome de distrés respiratorio (31.7% vs 21.7%; $p=0.024$) y sepsis neonatal tardía (58.3% vs 43.3%; $p=0.058$) (Ver cuadro 4). También se observaron diferencias significativas entre casos y controles con respecto la ocurrencia de anemia (13% vs 5%; $p=0.049$); episodios de apnea (25% vs 13.3%; $p=0.051$); e hiperbilirrubinemia (25% vs 40.7%; $p=0.047$). (Ver cuadro 4). No se observó asociación con sepsis neonatal temprana, hemorragia intraventricular, neumotórax, ductus arterioso persistente, hemorragia pulmonar y enterocolitis ($p<0.05$).

Con respecto a la comparación del comportamiento de factores relacionados con el manejo del recién nacido, con respecto a la administración de oxígeno entre casos y controles, se observaron diferencias significativas para el tiempo y para cada uno de los tipos de oxigenoterapia.

El 8.3% de los casos recibió menos de 72 horas y un 8.3% de 3-7 días. De los controles el 24.2% recibió menos de 72 horas y un 20% de 3 -7 días. El 23% de los casos recibió entre 8 y 14 días de oxigenoterapia y el 30% más de 15 días. El 9.2% de los controles recibió entre 8 y 14 días de oxigenoterapia y el 5.2% más de 15 días ($p=0.0001$). (Ver cuadro 5)

En cuanto a la ventilación mecánica, el 7.1% de los casos recibió menos de 72 horas y un 16.1% de 3-7 días. De los controles el 17.5% recibió menos de 72 horas y un 15% de 3 -7 días. El 8.9% de los casos recibió entre 8 y 14 días de ventilación mecánica el 12.5% más de 15 días. El 3.3% de los controles recibió entre 8 y 14 días de ventilación mecánica y el 3.3% más de 15 días ($p=0.0001$). (Ver cuadro 5). En cuanto a la administración de oxígeno a través de las otras modalidades también se observó diferencia significativa, CPAP ($p=0.0001$), Puntas nasales o bigotera ($p=0.001$), Cámara cefálica ($p=0.07$).

También hubo diferencia significativa en cuanto al uso de surfactante y fototerapia. Se usó surfactante en el 25% de los casos y en el 8.3% de los controles ($p=0.002$). Se aplicó fototerapia en el 25% de los casos y en el 8.3% de los controles ($p=0.002$). No hubo diferencia significativa en cuanto a transfusiones sanguíneas (43.3% vs 54.2%; $p=0.24$), corticoides postnatales (33.3% vs 34.4%; $p=0.824$). (Ver cuadro 6)

En cuanto a los estadios de ROP se observó la siguiente distribución: I 46.7%, II 35%, III 18.3%. (Ver cuadro 7)

En cuanto a la localización se observó la siguiente distribución: ZONA I 3.3%, ZONA II 28.3%, ZONA III 68.3%. (Ver cuadro 7)

Se diagnosticó enfermedad pre plus en el 5% de los casos y enfermedad plus el 18.3% de los casos. (Ver cuadro 7)

A continuación se detallan los resultados del análisis multivariados para la identificación de factores de riesgo (Cuadros 8 al 12 y 13):

Vía de nacimiento vaginal ($p=0.0448$; OR 2.4877; IC 95% de 1.0215 a 6.0584), edad gestacional < 32 SG ($p=0.0290$; OR 3.8189; IC95% 1.1470 a 12.7147), Peso al nacer < 1500 gr ($p=0.5428$; OR 1.4046; IC95% 0.4702 a 4.1959; Apgar al primer minuto ($p=0.6406$; OR 0.5908; IC 95% 0.0649 5.3812), Apgar a los cinco minutos ($p=0.5446$; OR 2.6210; IC95% 0.1160 a 59.1960), no uso materno de glucocorticoides ($p=0.2188$; OR 1.7295; IC95% 0.7223 a 4.1411), neumonía congénita ($p=0.2445$; OR 1.9565; IC95% 0.6319 6.0575), Sepsis tardía ($p=0.0530$; OR 0.3688; IC95% 0.1343 a 1.0130), anemia ($p=0.3499$; OR 2.0011; IC95% 0.4673 a 8.5703), Episodio de apnea ($p=0.9686$; OR 1.0230; IC95% 0.3304 a 3.1674), Hiperbilirrubinemia ($p=0.3440$; OR 1.7764; IC95% 0.5404 5.8401), fototerapia ($p=0.8750$; OR 0.9078; IC95% 0.2718 a 3.0318), Tiempo de oxígeno > de 7 días ($p=0.0143$; OR 3.1737; IC95% 1.2594 a 7.9975) y Surfactante ($p=0.0361$; OR 3.5289; IC95% 1.0854 a 11.4732).

El modelo regresión logística multivariado final incluyó solo las siguientes variables: Vía de nacimiento vaginal ($p=0.008$; OR 2.766 ; IC95% 1.299 a 5.888), edad gestacional menor de 32 SG ($p=0.0001$; OR 5.032; IC95% 2.143 a 11.811); uso prolongado de oxigenoterapia > 7 días ($p=0.002$; OR 3.089; IC95% 1.490 a 6.403) y uso de surfactante ($p=0.014$; OR 3.740; IC95% 1.301 a 10.750)

X. DISCUSION

La aparición de la retinopatía del prematuro depende de la interacción de múltiples factores, tales como: edad gestacional, bajo peso al nacer, hipoxia, duración de la suplementación con oxígeno, síndrome de dificultad respiratoria, embarazo gemelar, anemia, transfusiones de sangre, sepsis, hemorragia intraventricular, hipotensión, PDA, etc. Si no se detecta y no se trata, puede causar una discapacidad visual grave y ceguera en los niños, pero también se puede prevenir con una detección oportuna.

En nuestro estudio se llevaron a cabo dos análisis, un análisis uni o bivaraiado donde se identificó que factores se asociaron con la ocurrencia de retinopatía. Este análisis reveló que los factores perinatales que incrementaron el riesgo de forma significativa fueron la edad gestacional menor de 32 SG y el peso menor de 1500 gramos. Eventos indicativos de hipoxia tales como el APGAR al 1 y 5 minutos menor de 7 también se asociaron.

Enomoto H. y colaboradores en un estudio con 143 recién nacidos con una edad gestacional de 32 semanas o menos, evaluaron con análisis de regresión logística univariante y multivariante entre los grupos con ROP y sin ROP. La edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la suplementación con oxígeno se asoció significativamente con la ROP grave en los análisis univariados. En el análisis multivariado, una mayor duración de los suplementos de oxígeno y la edad gestacional se revelaron como factores de riesgo significativos asociados con la ROP.

En nuestro estudio las morbilidades del RN que incrementaron de forma significativa el riesgo de retinopatía fueron la neumonía congénita, la sepsis tardía, los episodios de apnea, la presencia de hiperbilirrubinemia y la anemia. Los factores relacionados con la terapéutica que incrementaron el riesgo de retinopatía fueron la administración prolongada de oxígenos (> de 7 días), la aplicación de surfactantes y la aplicación de fototerapia. Estos hallazgos se encuentran en correspondencia con lo publicado por Park SH y colaboradores quienes determinaron la incidencia y las características clínicas y los factores de riesgo para la retinopatía del prematuro en bebés coreanos con peso al nacer (PC)> 1500 g. Se incluyeron un total de 201 lactantes consecutivos con peso corporal > 1500 g desde enero de 2009 hasta diciembre de 2013. La incidencia global de ROP fue del 11,94% y la de la

ROP que requirió tratamiento fue del 3,98%. La duración total de la suplementación con oxígeno, el uso de surfactante, el síndrome de dificultad respiratoria, la displasia broncopulmonar, el uso de antibióticos durante más de 14 días aumentaron significativamente la probabilidad de ROP que requiero tratamiento ($p = 0.002$, $p = 0.008$, $p = 0.008$, $p = 0.000$, $p = 0.015$, y $p = 0.004$, respectivamente) (13)

Nuestro estudio presenta diferencias con algunos hallazgos descritos por Thomas K. y colaboradores en su estudio con 9187 recién nacidos, encontraron que 1163 (12.7%) desarrollaron ROP severa. Los autores observaron que el sexo masculino, el ductus arterioso persistente, la sepsis de inicio tardío, transfusiones de sangre, y el nacimiento intrahospitalario se asociaron con un mayor riesgo de ROP (11). En nuestro estudio no hubo asociación significativa con dichos factores. Probablemente esto se debe que la frecuencia de persistencia de ductos arterioso fue baja, y hubo predominio de la sepsis tardía. Es interesante observar que a pesar de que si hubo una frecuencia considerable de transfusiones en nuestro estudio fue considerable. Ahora bien un dato importante es que en el estudio de Thomas los niños nacidos en el hospital presentaron mayor riesgo de ROP sin embargo es relevante destacar que el estudio de Thomas fue realizado en un hospital altamente especializado donde son referidos los casos de mayor riesgo y además existe una política sistemática de promoción del parto a nivel de atención primaria, por lo que es razonable pensar que no es el lugar de nacimiento sino la naturaleza de embarazo y recién nacido de alto riesgo lo que se asocia a la ROP.

En nuestro estudio no se observó relación entre los embarazos múltiples y la ocurrencia de ROP, probablemente debido a la baja incidencia de embarazos múltiples. Sin embargos estudios como el publicado por Yau GS y colaboradores determinaron la incidencia y los factores de riesgo de la retinopatía del prematuro (ROP) en recién nacidos chinos de gestación múltiple. Los autores trataron de identificar factores de riesgo propio de los niños nacidos de gestantes múltiples, por lo que se realizó una revisión retrospectiva de los registros médicos de todos los neonatos de gestaciones múltiples seleccionados para ROP entre enero de 2007 y diciembre de 2012 en dos unidades de cuidados intensivos neonatales en Hong Kong. La incidencia de ROP y ROP tipo 1 fue del 11.8% y 3.9%, respectivamente. En el análisis univariado, la edad gestacional más joven, menor peso al nacer, hipotensión

postnatal, uso de inótrópos, enfermedad broncopulmonar, hemorragia intraventricular y fueron factores de riesgo independientes comunes para el desarrollo de ROP y ROP tipo 1 (todos $P \leq 0.04$). En el análisis multivariado, la edad gestacional más joven, uso de surfactante, ventilación mecánica invasiva, concentración media de oxígeno más alta, trombocitopenia, hemorragia intraventricular, nutrición parental total e hipoglucemia, fueron factores de riesgo significativos para ROP (14). Por lo tanto con la evidencia disponible y en correspondencia con nuestros hallazgos podemos decir que los nacidos de gestantes múltiples comparten los mis factores de riesgo de ROP que los nacidos de embarazos únicos.

En nuestro estudio el uso de corticoides antenatales se asoció a ROP en el análisis univariado y bivaraido pero no el modelo multivariado final. Existen evidencias de que los glucocorticoides administrados prenatalmente son protectores frente al desarrollo de la ROP. También existen evidencias de que el uso de betametasona es más protector y, por tanto, más recomendable que el uso de dexametasona. También la evidencia ha demostrado la efectividad del uso de los esteroides prenatales en la prevención de la hemorragia intraventricular y de la enfermedad de la membrana hialina, 2 factores de riesgo también asociados con la ROP.

Por otro lado tampoco se observó en nuestro estudio asociación con el uso de corticoides postnatales, aunque existen preocupaciones manifestadas por diversos investigadores, ya que los corticoides posnatales se asocian con la ROP, aunque no hay estudios que demuestren este efecto con los corticoides prenatales. Por tanto hasta la fecha, se recomienda su administración a todas las madres con parto prematuro entre las 24–34 semanas de gestación.

En nuestro estudio tampoco se observó asociación entre la administración de transfusiones en los RN. Sin embargo existen estudios que sugieren que las transfusiones de concentrados de hematíes y el tratamiento con eritropoyetina (EPO), fundamentalmente en tratamiento precoz, están asociados de forma significativa con un mayor riesgo de ROP grave. Por esto, al igual que con la oxigenoterapia se deben seguir las recomendaciones de consenso de buenas prácticas en las unidades o servicios de neonatología, e indicar transfusiones de concentrados de hematíes siguiendo las recomendaciones internacionales.

XI. CONCLUSIONES

1. En el presente estudio la edad de madre, su procedencia, el tipo de embarazo y la ocurrencia de infecciones maternas perinatales no se asociaron a un incremento del riesgo de retinopatía del prematuro. Solamente el no uso de corticoides antenatales se asoció significativamente al desarrollo de retinopatía del prematuro.
2. Los factores del recién nacido que incrementaron el riesgo de forma significativa fueron la edad gestacional y el peso al nacer. A menor edad gestacional y menor peso mayor riesgo de ocurrencia de retinopatía del prematuro. Sin embargo se demostró de puede haber en prematuros mayores (33-<37 SG).
3. Las morbilidades del RN que incrementaron de forma significativa el riesgo de retinopatía fueron la neumonía congénita, el síndrome de distrés respiratorio, la sepsis tardía, los episodios de apnea, la presencia de hiperbilirrubinemia y la anemia.
4. Los factores relacionados con la terapéutica que incrementaron el riesgo de retinopatía fueron la administración prolongada de oxígenos (> de 7 días), la aplicación de surfactantes y la aplicación de fototerapia.
5. Al llevar a cabo el análisis de regresión logística multivariada, los factores independientes que incrementaron el riesgo con mayor fuerza de asociación, ajustados o controlados por potenciales factores de confusión y co-variables variables fueron: La edad gestacional, el peso al nacer, síndrome de distrés respiratorio, la anemia, la administración de surfactante y el uso prolongado de oxígeno.

XII. RECOMENDACIÓN

A nivel Nacional y Hospitalario:

1. Dar a conocer al MINSA los resultados del estudio dado que los factores de riesgos encontrados amplía el número población diana a valorar.
2. Valorar incorporar al tamizaje a todos los recién nacidos menores de 37 semanas independientes del peso, y con patologías asociadas como anemia, hiperbilirrubinemia, neumonía congénita y SDR.
3. En todo paciente con asfixia realizar monitoreo estricto de saturación de oxígeno durante la reanimación neonatal ya que se observó una mayor frecuencia de ROP en pacientes con asfixia.
4. Vigilar de forma estricta que en cada unidad de salud se la aplique maduración pulmonar a todos los embarazos con amenaza de parto pretérmino menor 37 SG.
5. Establecer protocolos de monitorización estricta de saturación adecuada 90-94% como indicador de calidad de los hospitales.
6. Dado la gravedad de los pacientes que se reciben en el servicio de neonatología del HIMJR para un diagnóstico temprano de ROP es necesario la evaluación por un oftalmólogo capacitado en ROP con un día establecido por semana en el servicio de neonatología.
7. Establecer en el HIMJR el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de ROP para evaluar evolución y pronóstico.
8. Recomendamos dar seguimiento a este estudio con una mayor población de pacientes.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hartnett, M. E., & Penn, J. S. (2012). Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 367(26), 2515-2526.
2. Gilbert, C. (2008). Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early human development*, 84(2), 77-82.
3. Chen, J., Stahl, A., Hellstrom, A., & Smith, L. E. (2011). Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Current opinion in pediatrics*, 23(2), 173.
4. American Academy of Pediatrics. (2006). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 117(2), 572-576.
5. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. (2002). Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5 (1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 120(5), 595.
6. Chen, J., & Smith, L. E. (2007). Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*, 10(2), 133-140.
7. Isaza, G., & Arora, S. (2012). Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 47(3), 296-300.
8. Li, Q. P., Wang, Z. H., Li, Y. Y., Huang, Q. M., Huang, J. J., Chen, Y., ... & Feng, Z. C. (2012). Retinopathy of prematurity screening in 2185 premature infants. [*Zhonghua yan ke za zhi*] Chinese journal of ophthalmology, 48(10), 903-907.
9. Gonçalves, E., Násser, L. S., Martelli, D. R., Alkmim, I. R., Mourão, T. V., Caldeira, A. P., & Martelli-Júnior, H. (2014). Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Medical Journal*, 132(2), 85-91.
10. Singh, P. H., Surana, A. U., & Shah, A. N. (2016). Retinopathy of prematurity in neonatal care unit. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 3(1), 234-239.

11. Owen, L. A., Morrison, M. A., Hoffman, R. O., Yoder, B. A., & DeAngelis, M. M. (2017). Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PloS one*, 12(2), e0171467.
12. Espinal, M., & Fernanda, L. (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 (Doctoral dissertation).
13. Chávez Flores, M (2015). Factores predisponentes de Retinopatía del prematuro en Servicio de Neonatología Hospital Escuela" Carlos Roberto Huembes" Junio 2010 a Octubre 2014 (Doctoral dissertation, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua).
14. Lazo, J., & Rivera, M. (2013). Incidencia y factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Revista Nicaragua Pediátrica*, 1(3), 8-13.
15. Blandón Gutiérrez (2013). Comportamiento de la retinopatía del prematuro en la unidad de cuidado intensivo neonatal del HIMJR. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN Managua).
16. Mutlu, F. M., & Sarici, S. U. (2013). Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *International journal of ophthalmology*, 6(2), 228.
17. Drenser, K. A., Trese, M. T., & CAPONE Jr, A. N. T. O. N. I. O. (2010). Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina*, 30(4), S37-S40.
18. Sapieha, P., Joyal, J. S., Rivera, J. C., Kermorvant-Duchemin, E., Sennlaub, F., Hardy, P., ... & Chemtob, S. (2010). Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *The Journal of clinical investigation*, 120(9), 3022-3032.
19. Isaza, G., & Arora, S. (2012). Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 47(3), 296-300.
20. Chan, R. P., Williams, S. L., Yonekawa, Y., Weissgold, D. J., Lee, T. C., & Chiang, M. F. (2010). Accuracy of retinopathy of prematurity diagnosis by retinal fellows. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 30(6), 958.

21. Shah, P. K., Prabhu, V., Karandikar, S. S., Ranjan, R., Narendran, V., & Kalpana, N. (2016). Retinopathy of prematurity: past, present and future. *World journal of clinical pediatrics*, 5(1), 35.
22. Hakeem, A. H., Mohamed, G. B., & Othman, M. F. (2012). Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East African journal of ophthalmology*, 19(3), 289.
23. Beligere, N., Perumalswamy, V., Tandon, M., Mittal, A., Floora, J., Vijayakumar, B., & Miller, M. T. (2015, October). Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 20, No. 5, pp. 346-353). Elsevier.
24. Chawla, D., Agarwal, R., Deorari, A., Paul, V. K., Chandra, P., & Azad, R. V. (2012). Retinopathy of prematurity. *The Indian Journal of Pediatrics*, 79(4), 501-509.
25. Wu, W. C., Ong, F. S. C., Kuo, J. Z. C., Lai, C. C., Wang, N. C., Chen, K. J., ... & Shih, C. P. (2010). Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina* (Philadelphia, Pa.), 30(2), 327.
26. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology. (2013). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 131(1), 189-195.
27. Kumar, P., Sankar, M. J., Deorari, A., Azad, R., Chandra, P., Agarwal, R., & Paul, V. (2011). Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *The Indian Journal of Pediatrics*, 78(7), 812-816.
28. Villa M.(2013). Factores Perinatales Desencadenantes. Retinopatía del prematuro. (pp 31-32). Ciudad de Mexico, Mexico: Grupo ROP.
29. Pardeep Kumar, M Jevaar Sankar, Ashock Deorari. Risk Factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low Birth weight neonates. *Indian J pediatr*, 2011; 78(7: 812-816)

XIV. ANEXOS

Instrumento de recolección

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

UNAN - MANAGUA

“Factores de Riesgo asociados a Retinopatía del Prematuro en Recién nacidos atendidos en la unidad de neonatología del Hospital escuela Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota”. Managua. Enero 2015 a mayo 2018.”

Casos _____ Controles _____

I. Características Generales o Demográficas .

No de Exp. _____

1. Edad gestacional según Capurro o Ballard _____ semana
2. Edad G Ingreso _____
3. Sexo F ___/ M___
4. Lugar del nacimiento. Intrahospitalario ___ Domiciliar _____
5. Raza _____
6. Procedencia _____

II. Factores Prenatales y del nacimiento.

1. Edad de la madre. _____ años
2. Peso al nacer: _____ grs
3. Apgar: 1min ___ 5min _____
4. Vía del nacimiento; Cesárea. ___ Parto. _____
5. Tipo de embarazo; Simple. ___ múltiples. _____
6. Infección Perinatal. _____
7. Tiempo de oxígeno previo al ingreso _____
8. Ventiloterapia ___ CPAP___ Bigotera___ CC___ No días_____
9. Transfusiones previas al ingreso _____
10. Uso materno de Glucocorticoides antenatales. Si___ no _____

III. Comorbilidades presentadas.

Diagnóstico de ingreso _____

1. Neumonía Congénita. _____ Sepsis Neonatal Temprana ___sepsis tardía _____
2. Hemorragia interventricular (US). ___ Neumotórax. ___Persistencia del ductus arterioso. _____
3. Anemia. _____ Displasia Broncopulmonar. _____Paro Cardiorrespiratorio. _____
4. SDR _____
4. Episodios de Apneas _____
5. Procedimiento Quirúrgico. _____
6. Hiperbilirrubinemia _____
7. Hemorragia pulmonar_____

Cuadros

Cuadro 1: Comparación del comportamiento de factores relacionados con las características de la madre con pacientes con ROP (casos) y sin ROP (controles)

		GRUPOS				Total		p*
		CASOS (n=60)		CONTROLES (n=120)				
		n	%	n	%	n	%	
Edad de la madre	<20 años	21	35.0	36	30.0	57	31.7	0.791
	20 a 35 años	35	58.3	75	62.5	110	61.1	
	>35 años	4	6.7	9	7.5	13	7.2	
Procedencia	Managua	33	55.0	69	57.5	102	56.7	0.750
	Otro departamento	27	45.0	51	42.5	78	43.3	
Tipo de embarazo	Simple	55	91.7	101	84.2	156	86.7	0.163
	Múltiple	5	8.3	19	15.8	24	13.3	
Infección perinatal		26	43.3	47	39.2	73	40.6	0.591
No administración de glucocorticoides antenatales		27	45.0	22	18.3	49	27.2	0.0001

ROP=Retinopatía del prematuro;

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 2: Comparación del comportamiento de factores relacionados con el nacimiento entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

		GRUPOS				Total (n=180)		p*
		CASOS (n=60)		CONTROLES (n=120)				
		n	%	n	%	n	%	
Lugar de nacimiento	Intrahospitalario	55	91.7	112	93.3	167	92.8	0.684
	Domiciliar	5	8.3	8	6.7	13	7.2	
Vía de nacimiento	Cesárea	22	36.7	70	58.3	92	51.1	0.006
	Parto	38	63.3	50	41.7	88	48.9	
Edad gestacional al nacimiento	<28 SG	7	11.7	0	0.0	7	3.9	0.0001
	28 - < 32 SG	18	30.0	12	10.0	30	16.7	
	32 A <34 SG	15	25.0	16	13.3	31	17.2	
	34-<37 SG	20	33.3	92	76.7	112	62.2	
Sexo	Femenino	23	38.3	42	35.0	65	36.1	0.661
	Masculino	37	61.7	78	65.0	115	63.9	
Peso al nacimiento	<1000 gr	6	10.0	2	1.7	8	4.4	0.0001
	1000 A 1499	21	35.0	16	13.3	37	20.6	
	1500 A 2499	31	51.7	95	79.2	126	70.0	
	>2500	2	3.3	7	5.8	9	5.0	

ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 3: Comparación del APGAR al primer minuto y a los cinco minutos entre pacientes con ROP (casos) y sin ROP (controles).

		GRUPOS				Total		p*
		CASOS		CONTROLES				
		n	%	n	%	n	%	
APGAR 1 MIN	NO	54	90.0	116	96.7	170	94.4	0.066
	SI	6	10.0	4	3.3	10	5.6	
Total		60	100.0	120	100.0	180	100.0	
APGAR 5MIN	NO	57	95.0	119	99.2	176	97.8	0.074
	SI	3	5.0	1	0.8	4	2.2	
Total		60	100.0	120	100.0	180	100.0	

ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 4: Comparación del comportamiento de la morbilidad neonatal entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

	GRUPOS				Total (n=180)		p*
	Casos (n=60)		Controles (n=120)				
	n	%	n	%	n	%	
Anemia	8	13.3	6	5.0	14	7.8	0.049
SDR	19	31.7	26	21.7	45	25.0	0.024
Hiperbilirrubinemia	48	40.0	15	25.0	63	35.0	0.047
Episodios de apneas	15	25.0	16	13.3	31	17.2	0.051
Neumonía congénita	13	21.7	14	11.7	27	15.0	0.077
Sepsis neonatal tardía	35	58.3	52	43.3	87	48.3	0.058
Sepsis neonatal temprana	11	18.3	29	24.2	40	22.2	0.375
Displasia broncopulmonar	0	0.0	4	3.3	4	2.2	0.153
Hemorragia pulmonar	2	3.3	4	3.3	6	3.3	1.000
Hemorragia intraventricular (US)	2	3.3	4	3.3	6	3.3	1.000
Neumotórax	1	1.7	4	3.3	5	2.8	0.521
Persistencia de ductos arterioso	2	3.3	11	9.2	13	7.2	0.154

ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 5: Comparación del comportamiento factores relacionados con la terapéutica previa a al ingreso hospitalario entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

	GRUPOS				Total (n=180)		p*
	Casos (n=60)		Controles (n=120)		n	%	
	n	%	n	%			
Ventiloterapia previa al ingreso	16	26.7	22	18.3	38	21.1	0.197
Transfusiones previa al ingreso	5	8.3	6	5.0	11	6.1	0.379

ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 6: Comparación del comportamiento factores relacionados con la administración de oxígeno entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

		GRUPOS				Total (n=180)		p*
		Casos (n=60)		Controles (n=120)		n	%	
		n	%	n	%			
SOPORTE DE OXIGENO	No recibió	18	30.0	49	40.8	67	37.2	0.0001
	MENOR 72 HR	5	8.3	29	24.2	34	18.9	
	72-7 D	5	8.3	24	20.0	29	16.1	
	8-14 D	14	23.3	11	9.2	25	13.9	
	MAS 15 D	18	30.0	7	5.8	25	13.9	
VENTILACION MECANICA	No recibió	31	55.4	73	60.8	104	59.1	0.001
	MENOR 72 HR	4	7.1	21	17.5	25	14.2	
	72-7 D	9	16.1	18	15.0	27	15.3	
	8-14 D	5	8.9	4	3.3	9	5.1	
	MAS 15 D	7	12.5	4	3.3	11	6.3	
CPAP	No recibió	37	61.7	108	90.0	145	80.6	0.000
	MENOR 72 HR	11	18.3	11	9.2	22	12.2	
	72-7 D	12	20.0	1	.8	13	7.2	
BIGOTERA	No recibió	40	66.7	80	66.7	120	66.7	0.001
	MENOR 72 HR	9	15.0	18	15.0	27	15.0	
	72-7 D	2	3.3	20	16.7	22	12.2	
	8-14 D	9	15.0	2	1.7	11	6.1	
CAMARA CEFALICA	No recibió	35	58.3	67	55.8	102	56.7	0.076
	MENOR 72 HR	5	8.3	10	8.3	15	8.3	
	72-7 D	11	18.3	35	29.2	46	25.6	
	8-14 D	6	10.0	8	6.7	14	7.8	
	MAS 15 D	3	5.0	0	0.0	3	1.7	

ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7: Comparación del comportamiento factores relacionados con la terapéutica entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

	CASOS Y/O CONTROLES				Total		Chi 2
	CASOS		CONTROLES				p
	n	%	n	%	n	%	
SURFACTANTE	21	35.0	29	24.2	50	27.7	0.002
FOTOTERAPIA	52	43.3	18	30.0	70	38.9	0.084
TRANSFUSION SANGUINEA	38	63.3	65	54.2	103	57.2	0.241
ANTIBIÓTICOS	54	90.0	112	93.3	166	92.2	0.431
CORTICOIDES POSTNATALES	20	33.3	42	35.0	62	34.4	0.824

ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 9: Caracterización de los casos de retinopatía del prematuro (ROP) (n=60)

		n	%
ESTADIO DE ROP	I	28	46.7
	II	21	35.0
	III	11	18.3
	Total	60	100.0
LOCALIZACION	ZONA I	2	3.3
	ZONA II	17	28.3
	ZONA III	41	68.3
	Total	60	100.0
ENFERMEDAD PRE PLUS		3	5.0
ENFERMEDAD PLUS		11	18.3

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 9: Factores de riesgo (or no ajustados) de retinopatía del prematuro en los recién nacidos en estudio.

		p	OR*	IC 95%	
				LI	LS
Vía de nacimiento	Vaginal	0.007	2.4	1.3	4.6
	Cesárea (Ref)				
Edad gestacional al nacimiento	≤28 SG	0.0001	11.6	3.2	42.4
	29-30 SG	0.0001	9.3	3.0	29.0
	31-32 SG	0.0001	8.7	3.1	24.5
	33-34 SG	0.798	1.1	0.4	2.9
	35-36 SG (Ref)				
Peso al nacer	<1000 gr	0.040	10.5	1.1	98.9
	1000 a < 1500 gr	0.079	4.6	0.8	25.2
	1500 a <2000 gr	0.720	1.4	0.3	7.0
	2000 a <2500 gr	0.832	0.8	0.1	4.7
	≥2500 gr (Ref)				
Apgar al primer minuto	< 7 puntos	0.066	3.2	0.9	11.9
	≥7 puntos (Ref)				
Apgar a los 5 minutos	< 7 puntos	0.074	6.3	0.6	61.5
	≥7 puntos (Ref)				
Neumonía congénita	Si	0.077	2.1	0.9	4.8
	No (ref)				
Sepsis neonatal tardía después de 72 horas	Si	0.058	1.2	1.0	3.4
	No (ref)				
SDR/EMH	Si	0.024	1.67	1.1	3.4
	No (ref)				
Anemia	Si	0.049	2.9	1.0	8.9
	No (ref)				
Episodios de apneas	Si	0.051	2.2	1.0	4.8
	No (ref)				
Hiperbilirrubinemia	Si	0.047	0.5	0.3	1.0
	No (ref)				
Administración de surfactante	Si	0.002	3.4	1.5	8.8
	No (ref)				
Fototerapia	Si	0.085	1.8	0.9	3.5
	No (ref)				
Soporte con oxígeno	MAS 15 Días	0.0001	7.0	2.5	19.5
	8-14 Días	0.011	3.5	1.3	9.0
	72-7 Días	0.314	0.6	0.2	1.7
	<72 Horas	0.175	0.5	0.2	1.4
	No recibió (Ref)				
Administración de glucocorticoide	No se administró	0.0001	3.7	1.8	7.2
	Si se administró (Ref)				

*Análisis de regresión logística binaria (no condicional), OR no ajustados (crudos)

Ref=Categoría de referencia Fuente: expediente clínico

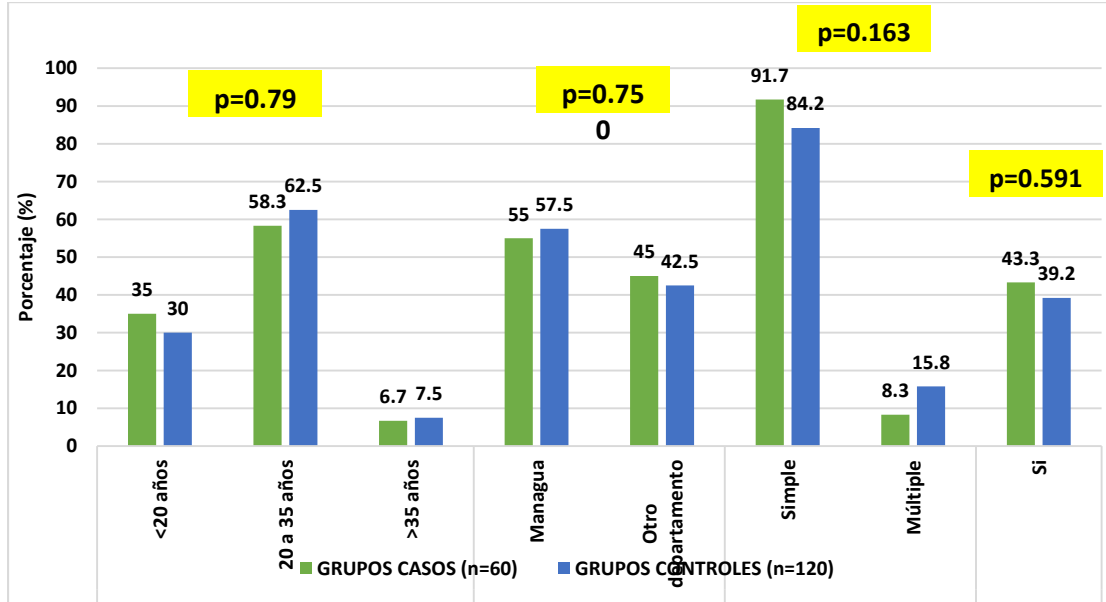
Cuadro 10: Factores de riesgo (or ajustados) de retinopatía del prematuro en los recién nacidos en estudio.

		p	OR	IC 95%	
				LI	LS
Vía de nacimiento	Vaginal	0.207	2.1	0.7	6.3
	Cesárea (Ref)				
Edad gestacional al nacimiento	≤28 SG	0.001	15.1	2	30.1
	29-30 SG	0.007	13.2	7	21.2
	31-32 SG	0.001	10.1	3.4	17.3
	33-34 SG	0.043	2.5	1.4	4.8
	35-36 SG (Ref)				
Peso al nacer	<1000 gr	0.001	3.5	1.1	7.2
	1000 a < 1500 gr	0.021	2.3	1.5	6.3
	1500 a <2000 gr	0.031	2.0	1.4	4.4
	2000 a <2500 gr	0.072	1.5	1.2	3.3
	≥2500 gr (Ref)				
Apgar al primer minuto	< 7 puntos	0.673	2.1	0.1	52.5
	≥7 puntos (Ref)				
Apgar a los 5 minutos	< 7 puntos	0.938	1.2	0.1	33.8
	≥7 puntos (Ref)				
Neumonía congénita	Si	0.588	1.5	0.3	6.8
	No (ref)				
Sepsis neonatal tardía	Si	0.137	2.1	0.8	5.5
	No (ref)				
SDR/EMH	Si	0.049	2.1	1.2	2.9
	No (ref)				
Anemia	Si	0.047	5.5	1.02	11.1
	No (ref)				
Episodios de apneas	Si	0.188	3.1	0.6	16.7
	No (ref)				
Hiperbilirrubinemia	Si	0.807	0.8	0.2	3.7
	No (ref)				
Administración de surfactante	Si	0.040	3.9	1.4	7.5
	No (ref)				
Fototerapia	Si	0.784	1.2	0.3	5.5
	No (ref)				
Soporte con oxígeno	MAS 15 Días	0.001	5.2	1.9	10.4
	8-14 Días	0.012	4.1	1.6	7.6
	72 horas -7 Días	0.566	3.5	0.38	5.8
	<72 Horas	0.092	2.2	0.82	4.2
	No recibió (Ref)				
Administración de glucocorticoide antenatales	No se administró	0.695	1.2	0.5	3.3
	Si se administró (Ref)				

*Análisis de regresión logística multivariado (no condicional), OR ajustados
 Ref=Categoría de referencia Fuente: expediente clínico

Gráficos

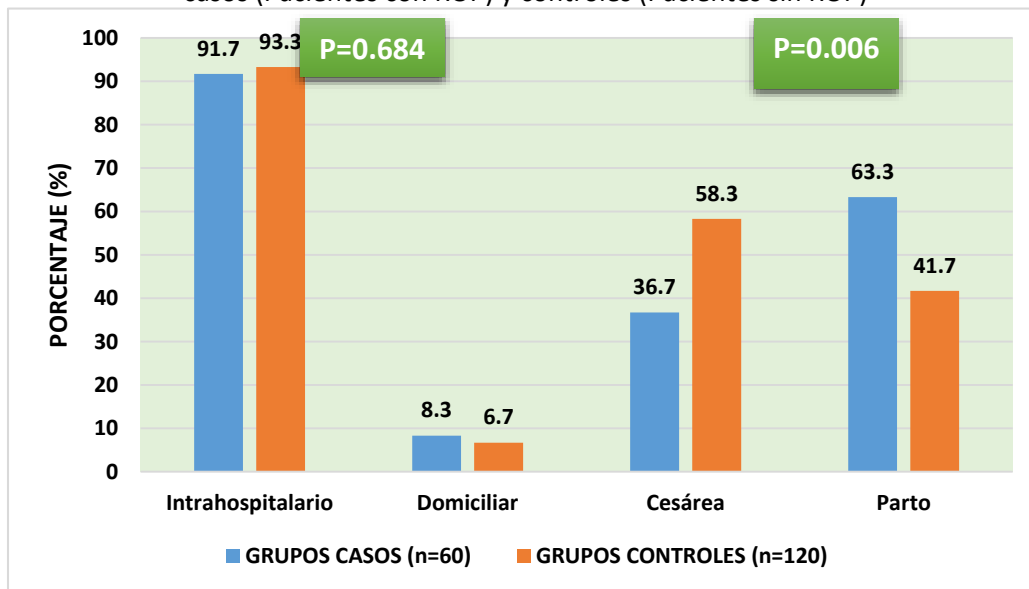
Gráfico 1: Comparación del comportamiento de factores relacionados con las características de la madre con pacientes con ROP (casos) y sin ROP (controles)



ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si $p < 0.05$

Gráfico 2A: Comparación del comportamiento de factores relacionados con el nacimiento entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

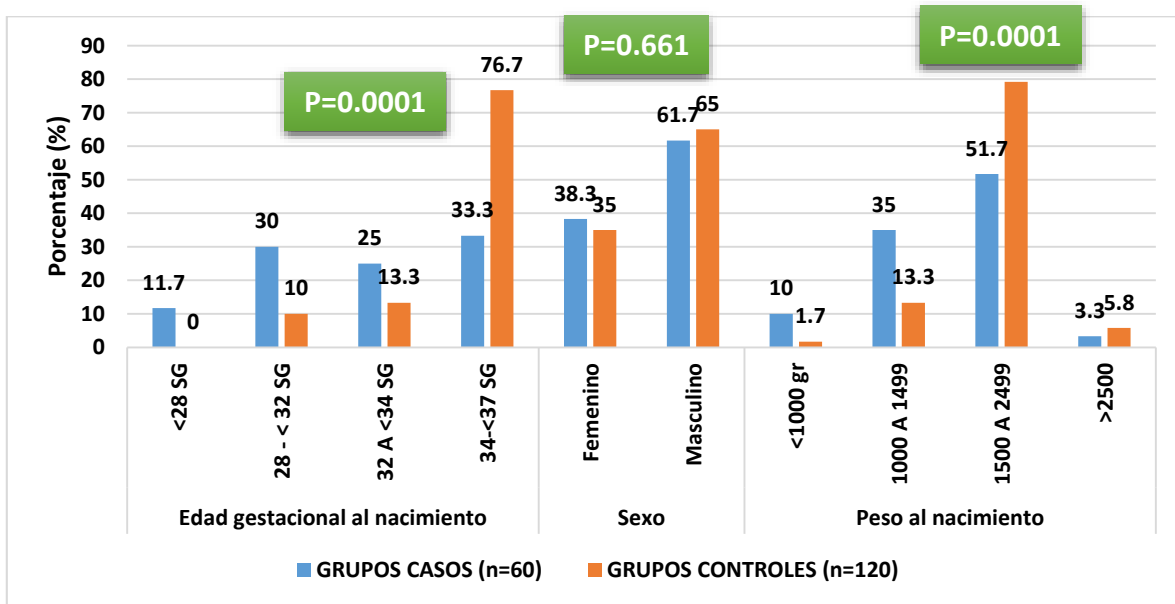


ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Grafico 2B: Comparación del comportamiento de factores relacionados con el nacimiento entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

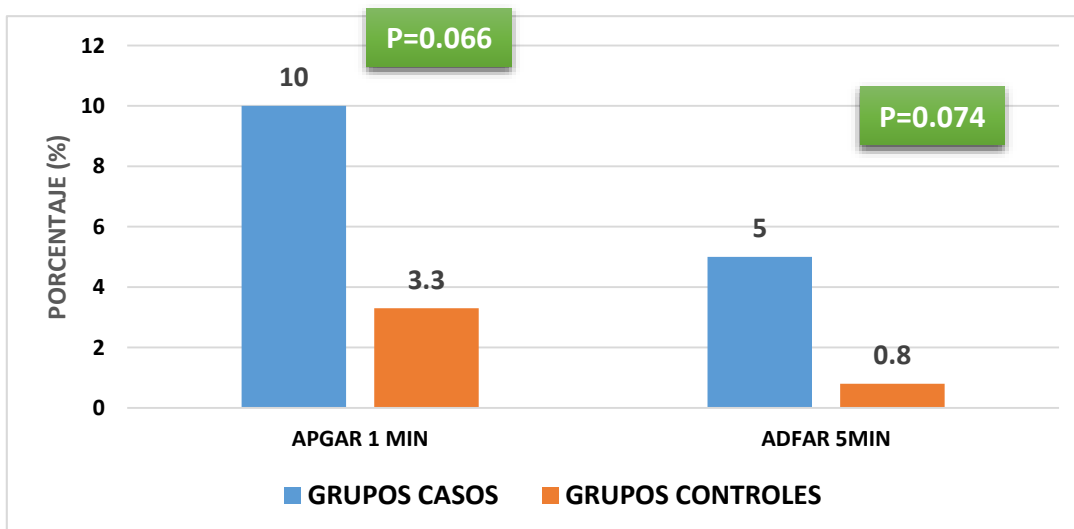


ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Grafico 3: Comparación del APGAR al primer minuto y a los cinco minutos entre pacientes con ROP (casos) y sin ROP (controles).

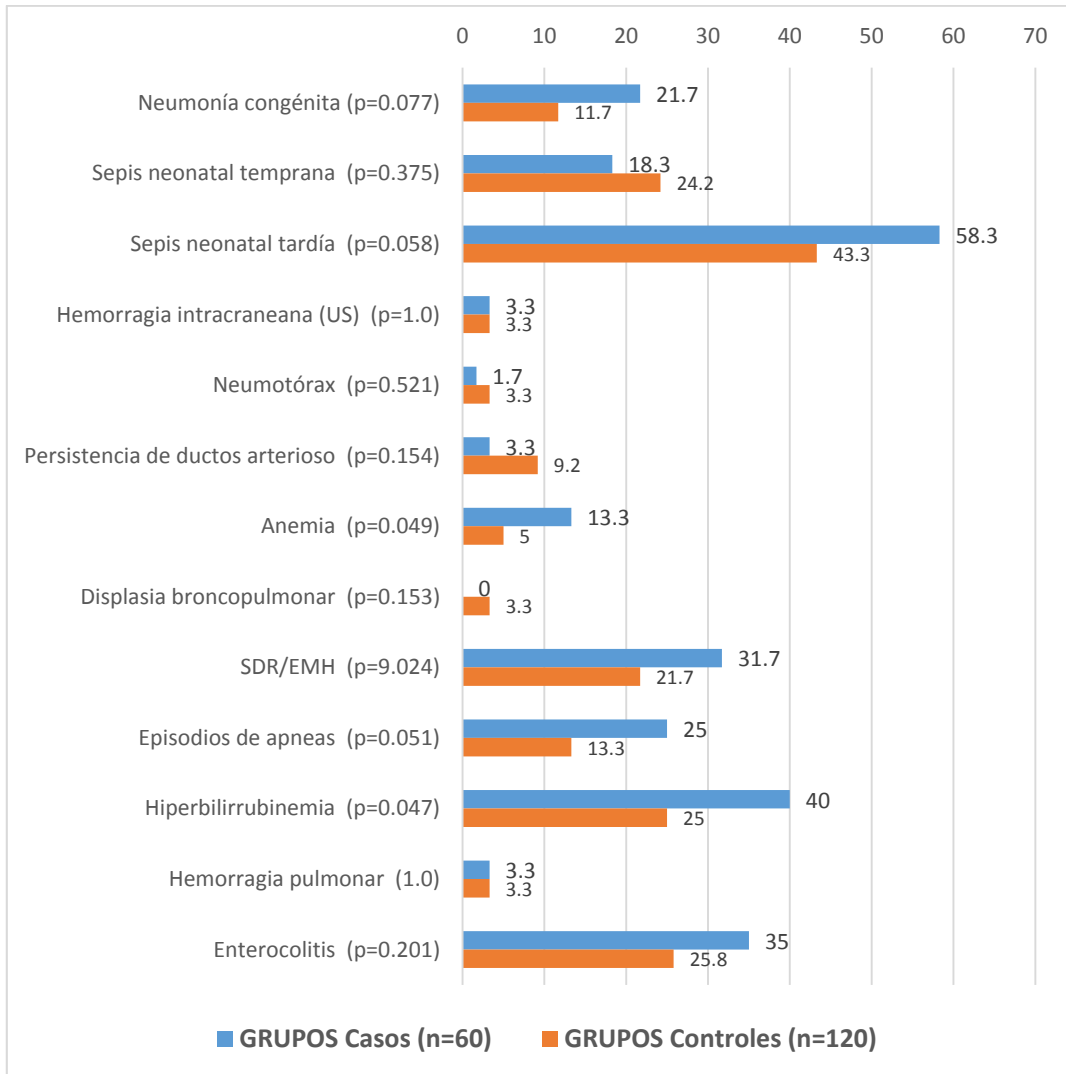


ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Grafico 4: Comparación del comportamiento de la morbilidad neonatal entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

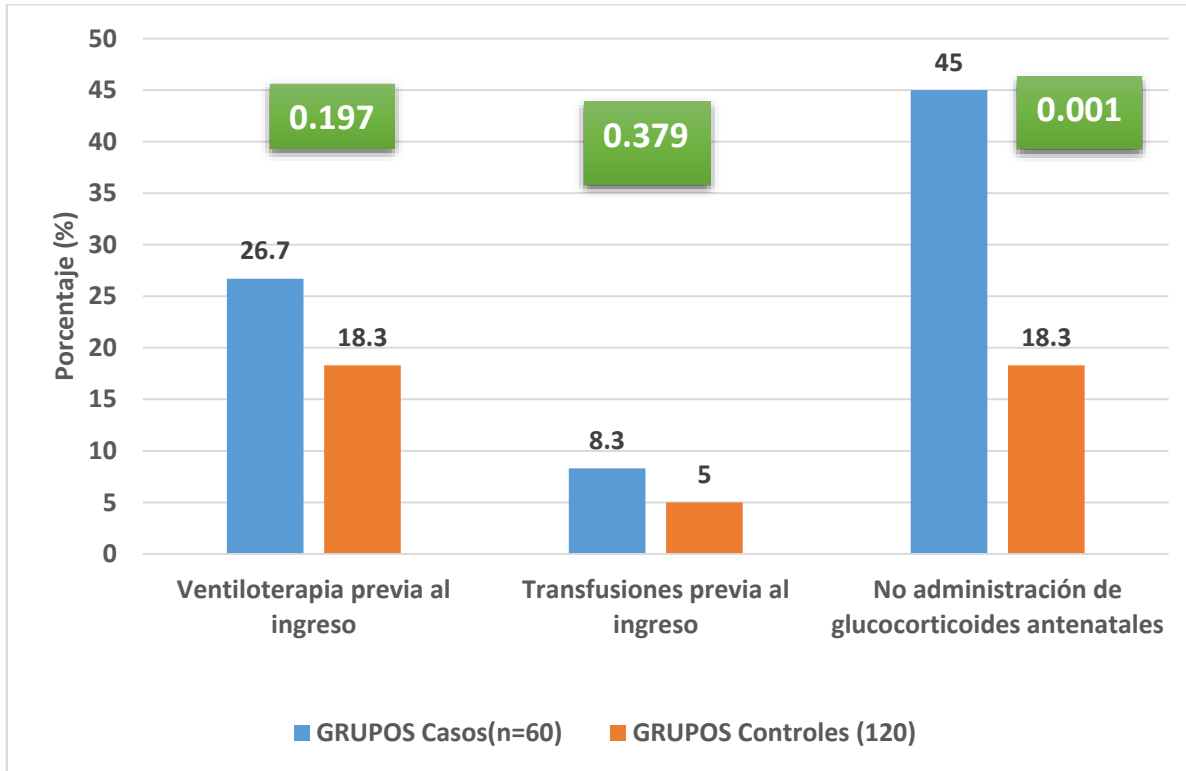


ROP=Retinopatía del prematuro

***Prueba de Chi²**; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Grafico 5: Comparación del comportamiento factores relacionados con la terapéutica previa a al ingreso hospitalario entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

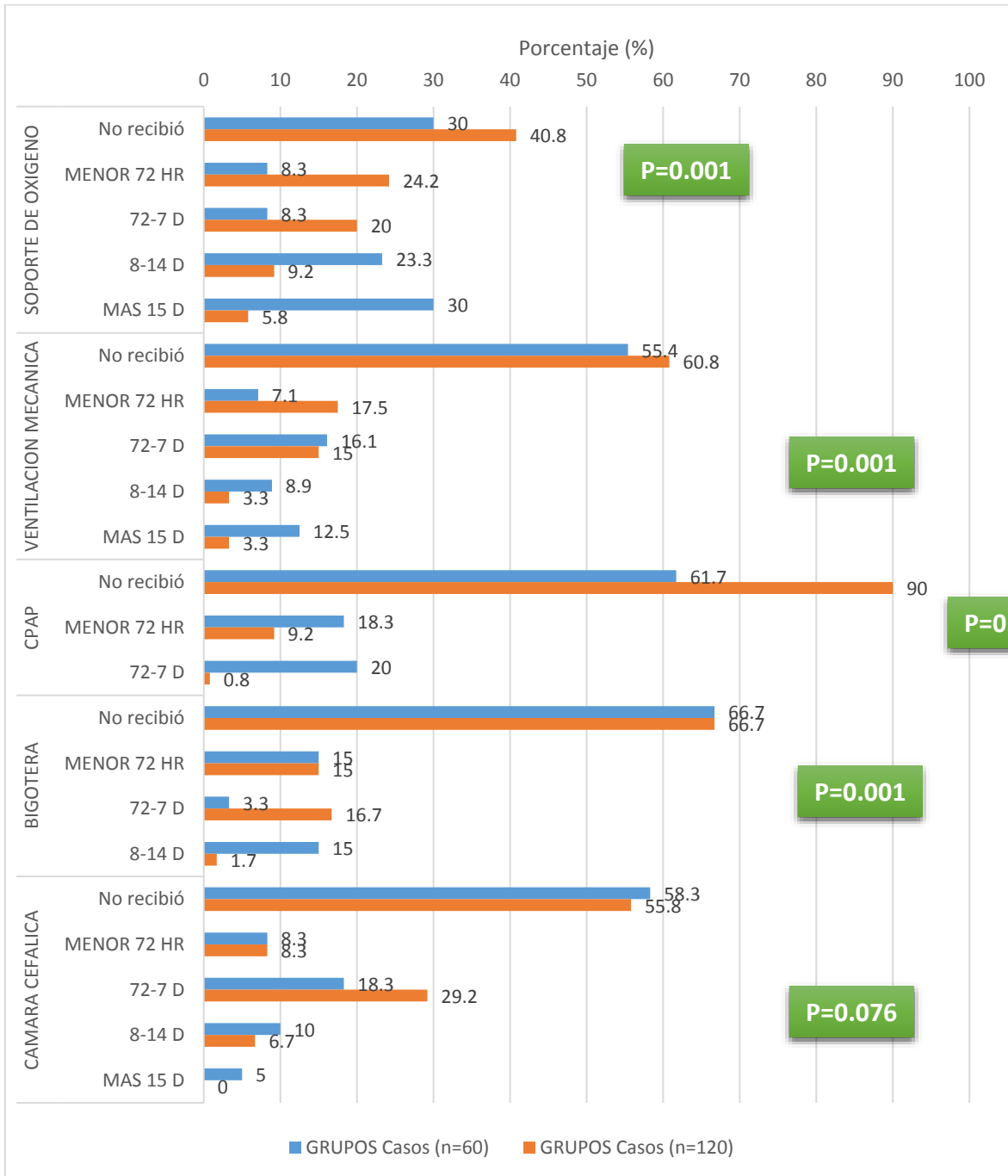


ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Grafico 6: Comparación del comportamiento factores relacionados con la administración de oxígeno entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

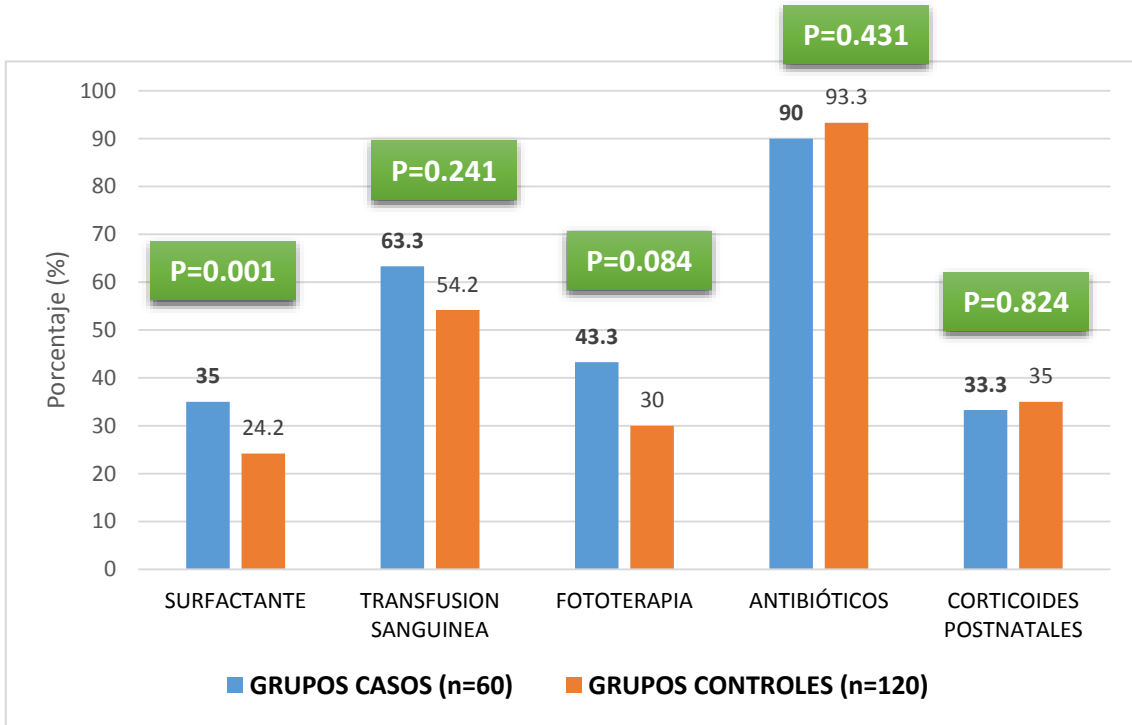


ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si p<0.05

Fuente: Expediente clínico

Grafico 7: Comparación del comportamiento factores relacionados con la terapéutica entre casos (Pacientes con ROP) y controles (Pacientes sin ROP)

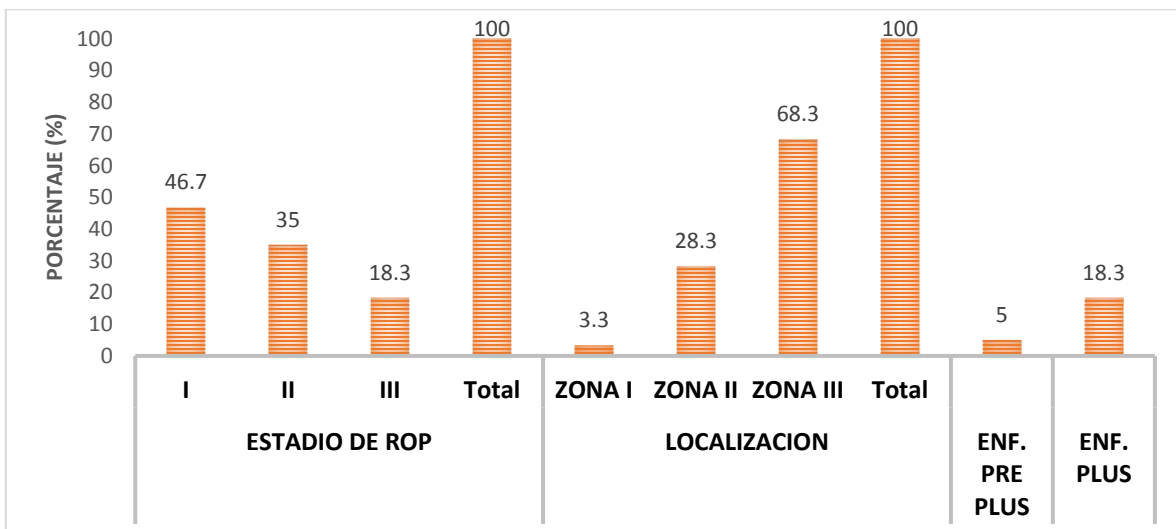


ROP=Retinopatía del prematuro

*Prueba de Chi²; Se considera que la asociación o diferencia observada fue significativa si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Grafico 8: Caracterización de los casos de retinopatía del prematuro (ROP) (n=60)



Fuente: Expediente clínico

