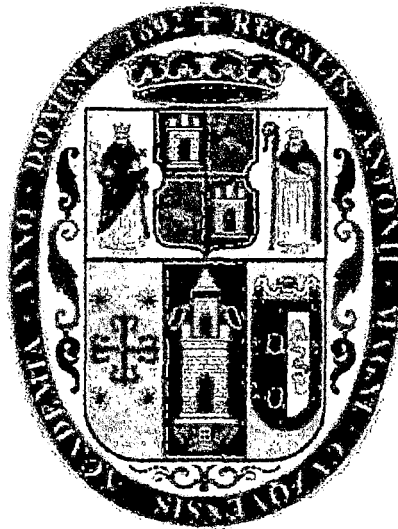


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO  
ABAD DEL CUSCO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN ALTURA,  
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2012**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**Presentado por:**

Bach. Med. Libertad Caballero Hualpa

**Asesor:**

M.S.P. Pablo Fidel Grajeda Ancca

**Co-Asesor:**

M.C. Jorge Galdos Tejada

**“TESIS AUSPICIADA POR EL CONSEJO DE INVESTIGACIÓN-UNSAAC”**

**2013**

## DEDICATORIA

*A mi papá Emilio.  
Porque estando tan lejos está siempre conmigo.*

*Libertad.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al concluir esta importante etapa de mi vida quiero expresar un profundo agradecimiento a quienes con su motivación, apoyo, experiencia y comprensión formaron parte de este proceso:*

*A mi prestigiosa casa de estudios, llena de trayectoria histórica y académica:*

*Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.*

*A mi querida facultad, de la que siempre estaré orgullosa:*

*Facultad de Medicina Humana.*

*A mi familia; porque sin escatimar esfuerzo alguno, sacrificaron gran parte de su vida para educarme.*

*A mis mentores; por su tiempo, y dedicación, por sus conocimientos y experiencias transmitidas. Me llevo los mejores recuerdos de quienes no sólo fueron mis docentes, sino también tuvieron que hacer muchas veces el papel de padres y amigos.*

*Con cariño, admiración y respeto a quienes apoyaron en la elaboración de ésta tesis:*

*Dr. Pablo Fidel Grajeda Ancca*

*Dr. Jorge Galdos Tejada*

*Dr. Darío Escalante Guzmán*

*Dra. Andrea Rondón Abuhadba*

*Dra. Karem Zamalloa Bendezú*

*Cuando se trata de agradecer el amor, los valores, el impulso, la motivación, el cuidado, la protección, los desvelos, y el sacrificio que han tenido conmigo, las palabras se evaporan y queda el nudo en la garganta.*

*A todos ustedes, con la promesa de seguir siempre adelante.*

## CONTENIDO

CONTENIDO .....	i
INDICE DE TABLAS .....	ii
SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	iii
ABSTRACT .....	iv
INTRODUCCIÓN.....	v
<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1    FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA .....	1
1.2    FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.2.1    PROBLEMA GENERAL.....	3
1.3    HIPOTESIS .....	3
1.4    OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	3
1.4.1    OBJETIVO GENERAL.....	3
1.4.2    OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	3
1.5    JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.6    LIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	5
1.7    ASPECTOS ÉTICOS .....	5
<b>CAPITULO II: FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....</b>	<b>6</b>
2.1.    ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	6
2.2    MARCO TEÓRICO .....	11
2.3    DEFINICIÓN DE TÉRMINOS .....	19
<b>CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
3.1.    TIPO DE ESTUDIO .....	21
3.2    DISEÑO DE STUDIO .....	21
3.3    AMBITO DEL ESTUDIO .....	21
3.4    POBLACIÓN Y MUESTRA .....	21
3.5    CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	22
3.6    OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	23
3.7    TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	28
3.8.    ANALISIS DE DATOS .....	29
<b>CAPITULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>CAPITULO V: DISCUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>CAPITULO VII: RECOMENDACIONES .....</b>	<b>49</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
Anexo N° 1.- Ficha de recolección de datos.....	54
Anexo N° 2.- Ficha de evaluación oftalmológica.....	55
Anexo N° 3.- Consentimiento informado.....	56

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA N° 1</b>	<b>EDAD GESTACIONAL</b> .....	<b>31</b>
<b>TABLA N° 2</b>	<b>PESO AL NACER</b> .....	<b>32</b>
<b>TABLA N° 3</b>	<b>TIPO DE PARTO</b> .....	<b>32</b>
<b>TABLA N° 4</b>	<b>SEXO</b> .....	<b>33</b>
<b>TABLA RESUMEN</b>	<b>Condiciones perinatales como factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012.....</b>	<b>33</b>
<b>TABLA N° 5</b>	<b>SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO</b> .....	<b>34</b>
<b>TABLA N° 6</b>	<b>PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO</b> .....	<b>34</b>
<b>TABLA N° 7</b>	<b>HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR</b> .....	<b>35</b>
<b>TABLA N° 8</b>	<b>SEPSIS NEONATAL</b> .....	<b>35</b>
<b>TABLA RESUMEN</b>	<b>Patologías asociadas como factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012.....</b>	<b>36</b>
<b>TABLA N° 9</b>	<b>OXIGENOTERAPIA EN VENTILACIÓN MECANICA (VM)</b> .....	<b>37</b>
<b>TABLA N° 10</b>	<b>OXIGENOTERAPIA A PRESIÓN POSITIVA CONTINUA (CPAP)</b> .....	<b>37</b>
<b>TABLA N° 11</b>	<b>OXIGENOTERAPIA POR CÁNULA BINASAL (CBN)</b> .....	<b>38</b>
<b>TABLA N° 12</b>	<b>MÁXIMA SATURACIÓN DE OXÍGENO (Sat.O<sub>2</sub>)</b> .....	<b>38</b>
<b>TABLA N° 13</b>	<b>CORTICOTERAPIA POST NATAL</b> .....	<b>39</b>
<b>TABLA N° 14</b>	<b>USO DE SURFACTANTE</b> .....	<b>39</b>
<b>TABLA N° 15</b>	<b>FOTOTERAPIA</b> .....	<b>40</b>
<b>TABLA N° 16</b>	<b>EXANGUINEOTRANSFUSION</b> .....	<b>40</b>
<b>TABLA N° 17</b>	<b>TRANSFUSION SANGUINEA</b> .....	<b>41</b>
<b>TABLA RESUMEN</b>	<b>Procedimientos terapéuticos como factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012 .....</b>	<b>41</b>

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

OMS	Organización mundial de Salud
ROP	Retinopatía del prematuro
MINSA	Ministerio de salud
ONG	Organización no gubernamental
IDV	Instituto Damos Visión
EG	Edad gestacional
PN	Peso al nacer
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
PDA	Persistencia del ductus arterioso
HIV	Hemorragia intraventricular
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
ICROP	Clasificación Internacional de la retinopatía del prematuro
ETROP	Early treatment for Retinopathy Study
PaO <sub>2</sub>	Presión parcial de oxígeno
IGF-1	Factores de crecimiento semejante a la insulina
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
COX-2	ciclooxigenasa-2
NO	Óxido nítrico
PGE2	Prostaglandinas E2
EP3	Receptores específicos
eNOS	Forma endotelial de la NO sintasa
FiO <sub>2</sub>	Fracción de oxígeno inspirado
sTNFR	Receptor soluble de necrosis tumoral
MBPN	Muy bajo peso al nacer
CPAP	Presión positiva continua en las vías aéreas
PaCO <sub>2</sub>	Presión parcial de dióxido de carbono
SpO <sub>2</sub>	Saturación de Oxígeno
VM	Ventilación mecánica
AVIOS	Actual Versus Intended Oxygen saturation
CRYO-ROP	Crioterapia en retinopatía del prematuro
STOPROP	Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold ROP
EPM	Edad postmenstrual
ASIS	Análisis Situacional de Salud
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de Confianza

# FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RETINOPATIA DEL PREMATURO EN ALTURA, HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2012

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro a 3399 msnm, en el Hospital Regional del Cusco, 2012.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico del tipo, casos y controles de recién nacidos (RN) de igual o menos de 37 semanas de gestación, con diagnóstico de algún grado de ROP (CASOS) y sin ROP (CONTROLES), con una muestra de 114 distribuidos en 57 casos y 57 controles en el servicio de Neonatología.

**Resultados:** Se encontraron 57 casos de RN prematuros con algún grado de retinopatía, de los cuales fueron 30 masculinos y 27 femeninos. Los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP son la Saturación de oxígeno > 95% ( $p \leq 0.05$ ; odds ratio [OR]=24.069; intervalo de confianza [IC] 95%: 6.999-417.672) y el Síndrome de distrés respiratorio (SDR) ( $p < 0.05$ ; OR=6.95; IC 95%: 2.71-18.19). Otros factores de riesgo encontrados son: el uso de surfactante ( $p < 0.05$ ; OR=5.15; IC 95%: 1.98-13.74), la oxigenoterapia por cánula binasal > a 5 días, el peso al nacer < de 1500g, la edad gestacional menor de 32 semanas, exposición a CPAP > a 24 horas, la exposición a ventilación mecánica mayor a 24 horas y la fototerapia.

**Conclusiones:** El principal factor de riesgo es la saturación de oxígeno mayor a 95%.

**PALABRAS CLAVE:** Retinopatía. Prematuro. Factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the risk factors associated with retinopathy in premature infants (ROP) to 3399 meters, in the Regional Hospital of Cusco, 2012.

**Material and methods:** An analytical study, controls and cases of newborn infants ( $\leq 37$  weeks of gestation) with diagnosis of retinopathy in the newborn intensive care unit were performed, diagnosed with some grade of ROP (cases) and without ROP (controls), with  $n=114$  distributed in 57 cases and 57 controls in the neonatology service.

**Results:** There were 57 cases of preterm infants with some grade of retinopathy, which were 30 male and 27 female. The two mainly involved risk factors in the retinopathy of neonates are Oxygen saturation > 95% ( $p \leq 0.05$ , odds ratio [OR] = 24.069 confidence interval [CI] 95%: 6999-417672) and respiratory distress syndrome (SDR) ( $p < 0.05$ , OR = 6.95, 95% CI: 2.71-18.19). Other risk factors found are the use of surfactant ( $p < 0.05$ , OR = 5.15, 95% CI: 1.98-13.74), binasal cannula oxygen therapy for > 5 days, birth weight <1500g, gestational age less than 32 weeks, exposure to CPAP > 24 hours, exposure to mechanical ventilation longer than 24 hours and phototherapy.

**Conclusions:** The main risk factor is the oxygen saturation greater than 95%.

**KEY WORDS:** Retinopathy. Premature infants. Risk factors.

# INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro es una patología descrita desde hace muchos años (1942); sin embargo, poco conocida, poco estudiada y poco diagnosticada en nuestra realidad. <sup>(1)</sup>

En la actualidad la tasa de recién nacidos prematuros, se sigue incrementando, convirtiendo a la prematuridad en una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal en todo el mundo. <sup>(2)</sup>

Recientemente el número de recién nacidos prematuros que sobreviven con discapacidades neurológicas y problemas visuales ha aumentado en relación con la tasa de supervivencia cada vez mayor de recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer. <sup>(3)</sup>

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una grave enfermedad vasoproliferativa de la retina de los prematuros, que puede conducir a la deficiencia visual o ceguera. <sup>(3)</sup>

Su importancia estriba en que constituye la principal causa de ceguera infantil en Latinoamérica. <sup>(4)</sup>

En Perú se reportó una incidencia del 70.6% de ROP de cualquier grado, en el año 2007. <sup>(5)</sup>

En nuestro medio existen pocos datos precisos respecto a este tema. Siendo el Hospital Regional del Cusco uno de los establecimientos de referencia más grandes de nuestra región, es importante que cuente con estudios de investigación que contribuyan en el camino a la excelencia.

Por estas razones consideré importante realizar este proyecto de investigación, que pretende describir la incidencia de ROP, la edad gestacional de presentación, el grado de ROP, la frecuencia por sexo y los factores asociados a esta patología.



# **CAPÍTULO I**

---

---

## **EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1 FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

Según datos de la OMS (2006) se considera a la "Retinopatía del prematuro: una causa de ceguera creciente en Latinoamérica" y es prevenible. Según datos de la OMS (2006) cada minuto un niño se vuelve ciego en alguna parte del mundo; y que existen alrededor de 200 niños ciegos por cada millón de habitantes, considerándose la mitad de las causas evitables, lo que significa que se pueden salvar 250 000 niños de la ceguera cada año <sup>(4)</sup>.

No existen estudios poblacionales sobre la prevalencia de ceguera por Retinopatía del Prematuro (ROP) en el Perú y sólo se cuenta con información a partir de las escuelas para ciegos, en donde se aprecia que la incidencia de ROP como causa de ceguera en Lima, Chincha y Cusco fue de un 16% para el año 1999; mientras que para el año 2005, esta cifra se incrementó a un 24% en Lima. <sup>(6)</sup>

El MINSA a través de una resolución ministerial ha oficializado la Guía de Práctica Clínica para la Atención de los pacientes que padecen de ROP; sin embargo, la presencia de casos de ROP severa en neonatos con mayor peso y edad gestacional que lo reportado en países desarrollados, ha obligado a tamizar a niños < 2000 gramos ó < 34 semanas de edad gestacional. A ello se agrega que el manejo de la oxigenoterapia en las unidades de cuidados intensivos neonatales continua siendo de muy alto riesgo para la presencia de ROP. <sup>(6)</sup>

La Organización no gubernamental (ONG) Damos Visión (IDV) es pionera en Latinoamérica en la ejecución de proyectos de tamizaje de ROP y en la capacitación de oftalmólogos, neonatólogos y enfermeras, entre otros, en diversas regiones del país. <sup>(6)</sup> Regiones como Cusco y Piura se han unido a la iniciativa de disminuir la prevalencia de ROP a nivel nacional. <sup>(6)</sup>

La institución Damos Visión ha implementado un sistema de información sobre ROP, iniciándose talleres de capacitación en aquellos lugares de donde proceden la mayoría de casos de ceguera por ROP - Hospital Cayetano Heredia de Piura, Hospital María Auxiliadora de Lima, hospitales nivel III del Cusco (MINSA y EsSalud) y Hospital Rebagliatti de Lima – con el mejoramiento en los conocimientos y toma de conciencia

sobre el uso del oxígeno y la importancia de una evaluación oftalmológica oportuna y tratamiento precoz cuando fuera necesario.<sup>(5)</sup>

En la historia de la retinopatía del prematuro se consideran tres epidemias, la primera por la década de 1950, en los países industrializados, por el uso de suplementos de oxígeno no controlado en los recién nacidos prematuros. En este tiempo la retinopatía del prematuro fue la principal causa de ceguera infantil en Europa y Norte América. La segunda epidemia, ocurrió en las décadas de 1970 y 1980, esto por el incremento de la sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Y son los países en desarrollo los que ahora están experimentando la tercera epidemia de la enfermedad, por los altos índices de incidencia, y por el compromiso de los niños aún mayores<sup>(7)</sup>

En Colombia y Argentina la ROP es la principal causa de ceguera infantil, siendo considerado en Perú la segunda causa después de patologías de la córnea<sup>(8)</sup>. Es por eso que en América Latina se está tomando conciencia del problema, a tal punto que fácilmente se puede hablar de una epidemia: la ROP, que afecta a niños pero con peso y edad gestacional superiores a los que en la actualidad se aceptan. Es por ello que no se han podido aplicar estrictamente los mismos criterios de tamizaje que en Inglaterra ó Estados Unidos, sino que se requiere aumentar la edad gestacional y el peso para evitar que queden bebés con el riesgo de desarrollar ceguera por la enfermedad, sin examinar<sup>(9)</sup>

El riesgo de ROP es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer. Si bien son los más relevantes, no son éstos los únicos factores implicados pues también están las fluctuaciones en los niveles de oxígeno, hipoxia, acidosis, déficit de vitamina E y septicemia<sup>(10)</sup>

## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.2.1 PROBLEMA GENERAL

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro a 3399 msnm, en el Hospital Regional del Cusco, en el año 2012?

## 1.3 HIPÓTESIS

Son factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro: las condiciones perinatales como la edad gestacional, el peso al nacer, tipo de parto y sexo; las patologías asociadas como; síndrome de distrés respiratorio, persistencia del ductus arterioso, hemorragia intraventricular y la sepsis; los procedimientos terapéuticos como; la oxigenoterapia, corticoterapia, el uso de surfactante, fototerapia, la exanguineotransfusión y la transfusión sanguínea son factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro.

## 1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### 1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro a 3399 msnm, en el servicio de Neonatología del Hospital Regional del Cusco, 2012.

### 1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si las condiciones perinatales como la edad gestacional, el peso al nacer, tipo de parto y sexo son factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro.
2. Determinar si las patologías asociadas como; síndrome de distrés respiratorio, persistencia del ductus arterioso, hemorragia intraventricular y la sepsis son factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro.
3. Determinar si los procedimientos terapéuticos como; la oxigenoterapia, corticoterapia, el uso de surfactante, fototerapia, la exanguineotransfusión y la transfusión sanguínea son factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro.

## 1.5 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio pretende determinar los factores de asociados a la retinopatía en pacientes prematuros a 3399 msnm, en el servicio de neonatología del Hospital Regional del Cusco.

Considerando que “La visión es calidad de vida”, es un derecho universal y de lograrlo en nuestros países, regiones a o al menos para nuestra comunidad, generaría beneficios incalculables íntimamente ligados con la productividad y progreso. Lamentablemente la retinopatía del prematuro en América Latina está en aumento, y a pesar de esta situación aún no se logra la cobertura ideal para brindar atención primaria en materia de salud ocular, este dato según la “Agencia Internacional de Prevención para la Ceguera”, indicador real de lo mucho que aún está por hacerse, para remediar esta inequidad y es aquí donde se vuelve un problema tanto de salud pública como de educación, porque cada vez habrá mayor necesidad de rehabilitar niños ciegos y de baja visión para ingresar a las escuelas y colegios normales.

Si bien es cierto que los factores de riesgo para la ROP están determinados, se desconoce en qué medida están asociados en el Hospital Regional del Cusco, dado que el mismo se encuentra influenciado por la situación geográfica en la que se encuentra, es decir a una altitud de 3399 msnm donde la presión parcial de oxígeno es reducida, y probablemente modifique el grado de asociación de cada uno de los factores de riesgo para la ROP. Por otro lado la incidencia de prematuridad en el Hospital Regional del Cusco se ha incrementado, por lo tanto las patologías de la prematuridad, entre ellas la Retinopatía.

Una vez determinados estos factores de riesgo se podrá evitar o disminuir en lo posible la exposición a los mismos, hacer el seguimiento a los recién nacidos prematuros que presenten estos factores estudiados, brindar el tratamiento oportuno y de esta manera evitar que esta patología evitable, termine en la ceguera. En el Hospital Regional, se registró en el año 2011 una incidencia de 12.9% de retinopatía de la prematuridad. <sup>(21)</sup>

## 1.6 LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO

El procedimiento oftalmológico del fondo de ojo debería ser realizado por el especialista en retina (Retinólogo), el Hospital Regional del Cusco, no cuenta con dicho especialista y los exámenes fueron realizados por los oftalmólogos.

Los controles oftalmológicos de los recién nacidos prematuros que son dados de alta del servicio de Neonatología fueron realizados por consultorio externo de Oftalmología.

El estudio fue viable, dado que es parte de la guía del MINSA de retinopatía del prematuro, realizar el examen de fondo de ojo, a todos los recién nacidos prematuros, por tanto, se revisó el informe oftalmológico de los pacientes.

## 1.7 ASPECTOS ÉTICOS

La producción y registro de datos a llevarse a cabo en la presente investigación respetó los principios bioéticos aplicables a la investigación en seres humanos, en concordancia a lo establecido en la "Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial" sobre "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos", la que fue ratificada en la 59° Asamblea General llevada a cabo en Seúl-Korea en octubre de 2008; y también según los "Principios éticos y guías para la investigación en sujetos humanos" denominada como "Reporte Belmont" publicada por la Comisión Nacional de Ética en la Investigación de los Estados Unidos en 1998. Debo ratificar que el recojo de la información fue anónima, y se respetó la confidencialidad de la información recopilada, además antes de recolección de información se consultó con el apoderado del neonato, si desea participar o no en el estudio, para lo cual se incluyó como anexo 3 el formato de consentimiento informado.

# **CAPÍTULO III**

---

---

## **FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

## FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 2.1 ANTECEDENTES

#### 2.1.1 INTERNACIONALES

**González L, Labrada Y;**<sup>(12)</sup> **“Detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro en el Hospital de niños Orlando Alassia de la ciudad de Santa Fe”, Argentina (2007)**, cuyo objetivo fue detectar la enfermedad en sus etapas iniciales y realizar tratamiento precoz para evitar la evolución a la ceguera y/o debilidad visual. Para el diagnóstico se realizó examen oftalmológico a los prematuros nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional de menos de 1700 gramos y aquellos con otros factores de riesgo, de cualquier edad gestacional y peso al nacer. De los 4459 niños nacidos vivos en la Provincia 51 (1.14%) tenían riesgos para desarrollar ROP y 11 la desarrollaron. La incidencia fue de 0.24%. Se reportó un total de 28 casos de peso menor de 1500g (0.62%) de ellos 9 desarrollaron ROP para un 32.1%. En lo referente al sexo, se encontró un predominio del sexo masculino de los casos con ROP, con 7 (63.6%) pacientes y 4 (36.4%) del femenino. Según la raza, se obtuvo que la raza blanca y mestiza tuvieron un comportamiento similar, 54.5% y 45.5% respectivamente, mientras no se reportó ningún caso de la raza negra. Los factores de riesgo más relevantes fueron la prematuridad, el bajo peso, síndrome de distrés respiratorio y la administración de oxígeno que se presentó en el 100% de los casos con ROP, y en menor cuantía la sepsis (27.3%) y la gemelaridad (9.1%).

**De Socorro M.,**<sup>(13)</sup> **“Comportamiento de la retinopatía del prematuro en sala de neonatología del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, mayo 2005 – enero 2007” Nicaragua (2007)**, de un total de 174 recién nacidos prematuros, a 42 prematuros se le realizó valoración oftalmológica y determinaron que el 50 % de estos presentaba ROP. En relación a los factores asociados a ROP encontraron que 20 prematuros (95.2%) recibieron oxigenoterapia, 16 de ellos (76.1%) se asociaron a sepsis, 10 (47.6%) a síndrome de distrés respiratorio, 8 prematuros (38%) recibieron transfusión sanguínea, 7 (33.3%) fueron ventilados, se encontró hemorragia intraventricular y uso de corticoides en 5 casos cada uno (23.8%), las alteraciones ácido base y persistencia de conducto arterioso en el 4.7% cada uno. De los 36 prematuros que recibieron oxigenoterapia 20 desarrollaron ROP, de los 10 prematuros que recibieron transfusiones 8 desarrollaron retinopatía es decir el 80%. Según la clasificación internacional de retinopatía los grados de retinopatía encontrados,



corresponden 15 casos (71.4%) al grado I, 3 casos (14.2%) al grado II y 3 (14.2%) al grado III, no se diagnosticó ningún caso grado IV y V.

**Bancalari A., González R., Vásquez C. y Pradenas I.** <sup>(14)</sup> **“Incidencia y factores asociados a Retinopatía del prematuro en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción” Chile (2005).** Estudio prospectivo de 248 recién nacidos de pre-término de muy bajo peso de nacimiento < 1 500 gramos, ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN). Se pesquisaron 70 recién nacidos (RN) con algún grado de retinopatía, correspondiendo a una incidencia global de 28,2%. La incidencia fue de 58,8% en los niños con peso de nacimiento inferior a 1000g, y de 28,9% en aquellos con peso entre 1000g y 1249g. El 65,7% (46/70) de los RN presentó una retinopatía en etapa I o II.

**Crespo Campos, A., Sarmiento Portal, Y., y cols.** <sup>(15)</sup> **“Caracterización de factores clínico-epidemiológicos en la retinopatía del prematuro” Cuba (2007).** Realizaron una investigación observacional, longitudinal, ambispectiva y descriptiva, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital «Abel Santamaría», en el período comprendido entre los años 2001 y 2007. Se estudiaron los 48 recién nacidos con diagnóstico de retinopatía. Se analizaron las variables: sexo, edad gestacional, peso, crecimiento intrauterino, vía de nacimiento, antecedentes maternos, necesidad de ventilación u oxigenación y morbilidad asociada. Donde se identificaron como principales factores de riesgo para el padecimiento de la retinopatía de la prematuridad: el sexo masculino, la edad gestacional por debajo de 31,6 semanas, el peso menor de 1499g, la necesidad de ventilación mecánica por más de 96 h, así como las patologías respiratorias y la sepsis.

**Rodrigo V.** <sup>(16)</sup> **“Protocolo de detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro” España (2005).** En la que estudió 155 recién nacidos con peso menor o igual a 1500gr en el Hospital Universitario “La Fe”, Valencia. El peso promedio al nacer fue 1207gr, los recién nacidos entre 500 – 1250gr tenían más posibilidad de desarrollar retinopatía, aunque el peso al nacer no influye en el grado de esta. La edad gestacional promedio fue 29.2 semanas, 58% de la población fue de sexo masculino, además observaron que estos padecen mayores grados de retinopatía del prematuro ( $p < 0.05$ ). Nacidos por cesárea el 63% y de parto vaginal 37%. Utilizaron ventilación el 61.4%, con una duración media de 8.7 días, y una desviación estándar de 16.9 días. La anemia se presentó en el 96.1%, hemorragia intracraneana en el 30.8% y exanguineotransfusión en el 69.7%.

**Fernández Ragi, RM., Toledo González, Y., y cols.** <sup>(17)</sup> **“Incidencia de la retinopatía de la prematuridad en el bajo peso” Cuba (2010).** Realizaron un estudio prospectivo longitudinal de todos los niños bajo peso nacidos en la provincia La Habana desde enero de 2004 a diciembre de 2008, se obtuvieron un total de 1847 niños bajo peso. La investigación lo integraron los menores de 1750 gramos de peso al nacer o con edad gestacional inferior a 35 semanas, a quienes se les valoraron algunos factores de riesgo. Excluyeron del estudio los fallecidos en ese período. Observaron una incidencia de 15,3 % mediante examen oftalmoscópico. Fue mayor en el grado III, en el peso comprendido de 1000-1499 gramos y edad gestacional de 28-32 semanas. En los niños investigados para ROP, el mayor porcentaje recibió oxígeno, solo dos casos no tuvieron dicho tratamiento. La incidencia de retinopatía de la prematuridad, a pesar de resultar baja, generalmente ocurre de manera grave en el grado III, en el peso comprendido de 1000-1499 gramos y edad gestacional de 28-32 semanas, la oxigenoterapia es un factor de riesgo muy importante.

**Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.** <sup>(18)</sup> **“Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes” México (2012).** Determinaron los factores de riesgo más importantes en la incidencia de la retinopatía del prematuro (ROP), estudio retrospectivo de casos y controles de recién nacidos (RN) de igual o menos de 32 semanas de gestación y peso al nacimiento igual o inferior a 1,500 g, con diagnóstico de ROP en la unidad de cuidados intensivos neonatales, encontraron 60 casos de RN prematuros con algún grado de retinopatía, de los cuales fueron 30 masculinos y 27 femeninos; se excluyeron tres casos por tener defectos congénitos. Los dos factores de riesgo principalmente involucrados en la ROP son edad gestacional igual o inferior a 28 semanas de gestación ( $p \leq 0.001$ ; odds ratio [OR]: 18.62; intervalo de confianza [IC] 95%: 7.36-47.09) y peso al nacimiento igual o inferior a 1,000 g ( $p < 0.001$ ; OR: 13.55; IC 95%: 5.59-32.84). Otros factores de riesgo encontrados son: la enfermedad de membrana hialina (EMH), sepsis tardía, desaturaciones frecuentes en el neonato hasta la segunda semana de vida, relacionadas con apneas, aplicación de surfactante, administración de esteroides posnatales, múltiples transfusiones sanguíneas superiores a 5, estancia hospitalaria prolongada más de 45 días. Los dos principales factores de riesgo demostrados en la génesis de ROP son: edad gestacional y peso al nacimiento.

### 2.1.2 NACIONALES

**Doig Turkowsky J., Chafloque Cervantes A. y cols.** <sup>(6)</sup> **“Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de MBPN egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima (IEMP)” Lima (2003).** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, incluyeron 136 niños pretérminos de muy bajo peso al nacer (MBPN). Formaron tres grupos de niños de acuerdo al diagnóstico oftalmológico al alta: fondo de ojo (FO) normal, FO con algún grado de ROP con regresión espontánea en la evolución y FO con ROP que requirió terapia con láser. Obtuvieron los siguientes resultados: FO normal en 29,4% (40) y la incidencia de ROP de cualquier grado, 70,6% (96); evolucionaron en el 51,5% (70) hacia la regresión espontánea y en el 19,1% (26) a estadios que necesitaron tratamiento con laserterapia. Tres pacientes de los 26 tratados con rayos láser (11,5%) evolucionaron con ceguera en ambos ojos. La edad gestacional fue de 27, 28 y 31 semanas y su peso 910, 1020 y 1370gr respectivamente. El resto, 23 pacientes (88%), tuvo buenos resultados consiguiendo una regresión completa. Determinaron relación entre los promedios menores de peso al nacer y el grupo de ROP que requirió tratamiento con láser; no encontraron asociación entre el sexo y el diagnóstico de ROP y la evolución de la retinopatía.

**Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrin C.** <sup>(19)</sup> **“Prevalencia de la Retinopatía de la Prematuridad en el Hospital Regional docente, Las Mercedes de Chiclayo durante los años 2007 - 2009” Chiclayo (2012).** Utilizaron un diseño observacional retrospectivo, transversal, analítico; realizaron el tamizaje a los recién nacidos antes de las 32 semanas de gestación, a las 4 semanas de edad post natal, o al cumplirse las 32 semanas. Observaron 353 recién nacidos, detectando algún grado de ROP en el 22%. La distribución por severidad fue 48.7% (ROP I), 35.5% (ROP II), 13.2 (ROP III), 1.3% (ROP IV) y 1.3% (ROP V). Requirieron tratamiento quirúrgico el 38% de casos. Respecto a los factores de riesgos: El 95% recibió oxígeno suplementario por casco, bigotera nasal, CPAP y/o ventilación mecánica. El Síndrome de Dificultad Respiratoria fue diagnosticado en el 93% de los casos. El peso al nacer menor de 1500 gramos fue característica de 64.4% de los afectados, y en el 54% la edad gestacional menor de 32 semanas. Predominó el sexo femenino (53%) en los casos. Fue diagnosticada sepsis en el 43.4%. Encontraron además los siguientes hallazgos: Retina inmadura 25.6% ROP 22%, Atrofia papilar 3.5%, Glaucoma congénito 3.5%.

**Reyes J.** <sup>(20)</sup> **“Características clínicas, demográficas y factores asociados de Retinopatía en recién nacidos prematuros con peso menor a 2000 gramos diagnosticados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante los años 2005 – 2010” Lima (2012).** Incluyó a los recién nacidos prematuros con peso menor o igual a 2000 gr, que tengan evaluación oftalmológica a partir de la cuarta semana de vida y/o con edad gestacional corregida menor o igual a 35 semanas. Estudió 247 pacientes, 77 fueron diagnosticados de retinopatía del prematuro (ROP) en cualquier grado, halló la incidencia de 311 por cada 1000 nacidos con peso menor igual a 2000gr. y 432 por cada 1000 nacidos con peso menor a 1500gr. En el análisis univariado de los 14 factores asociados a ROP encontró que 10 tenían una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En el análisis multivariado demostró que el peso menor a 1250 gr. y el uso de surfactante son factores de riesgo independientes para ROP y la interacción entre estos dos genera un factor de riesgo importante para desarrollar ROP.

**Solar I, Fernando L.** <sup>(21)</sup> **“Retinopatía del prematuro en recién nacidos de peso menor a 1500g en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoren entre 1995 – 1998” Lima (1999).** Hallaron una incidencia de 59.5% de ROP. De los 42 neonatos evaluados 11 tuvieron retinopatía grado I, 6 tuvieron retinopatía grado II, 8 tuvieron retinopatía grado III, y 1 presentó retinopatía grado V. los neonatos con retinopatía del prematuro (25 casos) tuvieron menor edad gestacional, menor peso al nacer y mayor duración de oxigenoterapia que los que no presentaron la patología (17 controles). Observaron asociación significativa con la presencia de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y transfusiones sanguíneas.

### 2.1.3 LOCAL

**Yanquirimachi D.** <sup>(22)</sup> **“Características de la retinopatía del prematuro en el Hospital Adolfo Guevara Velazco, Cusco 2004-2008” Cusco (2009).** Estudio retrospectivo, encontró predominancia del sexo masculino (71.4%), el peso al nacer mínimo fue de 992g. y el máximo 1750g., la edad gestacional mínima fue de 27 semanas y la máxima de 32.3 semanas. Los principales factores patológicos asociados a la ROP, fueron la PDA (48.6%) y la anemia (88.6%). La sepsis y la hemorragia intraventricular, se presentaron en menor frecuencia, los pacientes con PDA requirieron oxígeno por más días. La oxigenoterapia (100%), la transfusión sanguínea (54.28%) y el tratamiento con surfactante (77.14%). El 65.7% de la muestra mostró saturación arterial de oxígeno entre 91% y 95%, y el 88.57% fue oxígeno dependiente por más de 30 días.

## 2.2 MARCO TEÓRICO

**Definición.-** La retinopatía del prematuro (ROP) es una anomalía del desarrollo de la retina y del vítreo que ocurre en niños prematuros. Se debe a una angiogénesis anormal, en la que los vasos sanguíneos retinianos dejan de crecer y desarrollarse normalmente en recién nacidos prematuros, lo que a veces conduce a trastornos visuales graves y ceguera.

La enfermedad se asocia con las tasas de supervivencia y con la gravedad del proceso sistémico y se ve influida por estos factores. Su gravedad es variable y se clasifica mediante un examen detallado del fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta. Durante muchos años ha estado en vigor una Clasificación Internacional de la retinopatía del prematuro (ICROP).<sup>(23)</sup>

<sup>(24)</sup> Los estadios clásicos descritos en la ICROP son de gravedad creciente (estadios I-IV).

<sup>(24)</sup> En los EE.UU. hay unos 37.000 nacimientos de pretérmino anuales, 21,5% desarrollan alguna forma de retinopatía del prematuro, 5,7% sufren pérdida visual y 1,4% pueden llegar a la ceguera legal. Los rangos de incidencia varían del 4% al 65% en lactantes de 1600 g o menos al nacer y del 40% al 77% en recién nacido con 1 Kg. o menos de peso.

Es una enfermedad de causa multifactorial ya que se deben dar ciertas condiciones para que se manifieste en alguno de sus cinco estadios. Es posible la regresión espontánea, excepto en los estadios más avanzados. Por lo común, como ya se mencionó, se manifiesta en lactantes nacidos antes de término (28 semanas), con bajo peso al nacer, con exposición al oxígeno en la incubadora, alteraciones respiratorias o cardiovasculares, infecciones neonatales, anemia, transfusiones, etcétera.

El ojo se divide en zonas, según el área afectada.

La zona I.- Retinopatía del prematuro ocurre cuando se observa retinopatía del prematuro al menos en una hora del reloj (sector horario) dentro de un círculo imaginario cuyo radio es el doble del diámetro desde el disco óptico hasta la mácula; se trata de la zona más central, cercana al nervio óptico, y de mayor importancia para la visión central. Por este motivo es la peor zona para presentar una neoformación vascular anormal.

La zona II.- Retinopatía del prematuro, zona intermedia, se observa cuando la maduración de los vasos retinianos no ha ocurrido dentro de 1 diámetro de disco de la ora serrata nasal.

La zona III.- Retinopatía del prematuro (periférica) ocurre cuando la maduración de los vasos retinianos se produce dentro de un disco de diámetro de la ora serrata en el lado nasal, al menos en dos sectores horarios.

Además, se utilizan términos como umbral, preumbral y enfermedad "plus". El umbral se utiliza cuando está indicado el tratamiento. <sup>(24) (25) (26)</sup>

El preumbral indica el niño con muy alto riesgo para el tratamiento. La enfermedad plus requiere al menos dos cuadrantes de dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos del polo posterior, iguales o superiores a los de una fotografía estándar publicada.

El estudio ETROP (Early treatment for Retinopathy Study), publicado en diciembre de 2003, adelantó el concepto de que la neovascularización plana en la zona I, incluso sin una verdadera cresta, debe considerarse como un estadio 3, y propuso dos tipos (I y II) para decidir sobre los casos más graves y su tratamiento, basándose en la zona y en la presencia o ausencia de enfermedad plus, del modo siguiente:

1. Tipo 1 (el más grave):

- a) Zona I: cualquier estadio ROP con enfermedad plus.
- b) Zona I: estadio 3 ROP, con o sin enfermedad plus.
- c) Zona II: estadios 2 o 3 ROP con enfermedad plus.

2. Tipo 2:

- a) Zona I: estadios 1 o 2 ROP sin enfermedad plus.
- b) Zona II: estadio 3 ROP sin enfermedad plus.

**Grados:**

- I: Demarcación de una zona avascular con bordes nítidos pero no sobreelevado.
- II: Demarcación sobreelevada de la zona avascular o "cordón".
- III: Proliferación fibrovascular extraretinal con vasos terminales "en peine", con "nidos" vasculares y hemorragias sobre el "cordón".
- IV: Desprendimiento traccional de retina periférica:
- IV a: el desprendimiento no llega a la zona macular.
- IV b: el desprendimiento llega hasta la macula.
- V: Desprendimiento total de retina (fibroplasia retrolental) que, a su vez, se clasifica según la conformación de las secuelas en forma de un "túnel" central cuyas diferentes formas se evalúan con una ecografía. Así puede estar cerrado o abierto tanto en su sección posterior como en la anterior y en diferentes combinaciones. <sup>(24) (25) (26)</sup>

**Enfermedad plus.-** Agrava los grados II y III al agregarse la alteración de los vasos de la zona 1. La enfermedad "plus" puede ser clasificada en 4 grados:

- 1- Dilatación venosa
- 2- Tortuosidad leve
- 3- Tortuosidad moderada a severa
- 4- Tortuosidad severa con dilatación arterial y venosa. <sup>(24) (25) (26)</sup>

### **Población en riesgo y factores de riesgo asociados**

Naturalmente, la retinopatía del prematuro tiende a ser más frecuente y grave en los niños nacidos con edades gestacionales extremadamente bajas (24-27 semanas) y con muy bajo peso de nacimiento (MBPN) (<800 g). Sin embargo, la enfermedad todavía persiste en muchas partes del mundo en recién nacidos con más de 32 semanas de gestación y más de 1750 g de peso. Esto ocurría hace 30-40 años en las naciones industrializadas, donde ahora la retinopatía del prematuro es inexistente en esa edad gestacional y con ese peso de nacimiento. Estos hechos prestan más apoyo al impacto de las prácticas clínicas sobre el desarrollo de la retinopatía grave del prematuro.

La administración postnatal de dexametasona puede asociarse a retinopatía grave del prematuro. En un ensayo de distribución aleatoria realizado en niños con MBPN (750g) que se mantenían dependientes del respirador a los 15-25 días de edad, la dexametasona se asoció a una mayor proporción de retinopatía del prematuro grave (56% frente al 45 %) y de necesidad de ablación (35% frente al 20 %) <sup>30</sup>. La reducción de la luz no se asoció a la prevención de la retinopatía del prematuro. Diversos informes clínicos asocian la sepsis a cándida con una proporción significativamente mayor de retinopatía grave del prematuro y tratamiento quirúrgico. El efecto de las transfusiones sanguíneas sobre la retinopatía del prematuro se discute todavía. <sup>(25) (26)</sup>

En un estudio prospectivo de distribución aleatoria donde se combinaron los datos de ambos grupos, no se observó asociación entre las cifras de hemoglobina y hematocrito o el protocolo de transfusiones y la incidencia o la gravedad de la retinopatía del prematuro.

Cole CH, Wright KW, Phelps DL. han descrito el papel potencial de las transfusiones sanguíneas y la administración de hierro. Se ha sugerido que el uso de eritropoyetina para la anemia de la prematuridad puede asociarse a una mayor incidencia de retinopatía del prematuro. Respecto a la hipercapnia y las apneas y su posible función en la retinopatía del prematuro, nos remitimos a la sección de fisiopatología, que se expone más adelante. <sup>(27)</sup>

**Fisiopatología y retina en desarrollo:**

Los dos factores desencadenantes son: una retina incompletamente vascularizada (recién nacidos pre término) y un aumento de la PaO<sub>2</sub> con hiperoxia retiniana relativa.

Esto conduce a una vasoconstricción y una disminución de los factores de crecimiento, como los factores de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) y endotelial Vascular (VEGF), dando lugar a una detención de la vascularización y a obliteración capilar, con disminución de la perfusión y posterior isquemia e hipoxia retinianas. Y como respuesta, se aumenta la expresión de diversos factores de crecimiento y angiogénicos (IGF-1, VEGF y otros). Si esta respuesta es intensa y los factores vasogénicos no disminuyen, la angiogénesis (neoformación de vasos sanguíneos) es anormal y desorganizada, con importante vasoproliferación, lo cual puede conducir finalmente a inflamación, retinopatía proliferativa, fibrosis significativa y desprendimiento de retina.

Aunque la hiperoxia y la formación de especies de radicales de oxígeno son sin duda una parte importante de la patogenia, se han implicado otros factores: citoquinas pro inflamatorias, ciclooxigenasa-2 (COX-2), neuropéptido Y, óxido nítrico (NO) y déficit de factores tróficos y antioxidantes. La COX -2 tiene efectos proangiogénicos mediados por las prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) y por la activación de receptores específicos (EP3). Ello induce la expresión de eNOS, la forma endotelial de la NO sintasa, lo cual incrementa la presencia de NO. Por este motivo, algunos investigadores están explorando la inhibición de COX-2 para atenuar la neovascularización intravítrea. El neuropéptido Y posee 36 aminoácidos y aumenta su expresión durante la exposición hiperóxica. Según el tiempo y la duración de la hiperoxia e hipoxia retinianas y la expresión del receptor específico Y<sub>2</sub>, puede producirse una neovascularización significativa.

Como hecho de interés, en un modelo genético knockout de receptores Y<sub>2</sub>, después de los 7 días de vida disminuyen significativamente la retinopatía, la formación de ovillos vasculares, las hemorragias retinianas y la tortuosidad de los vasos sanguíneos, a pesar de respirar en una FiO<sub>2</sub> de 0,75 durante 5 días.

El papel del receptor soluble de necrosis tumoral (sTNFR) se ha valorado recientemente en 14 niños de MBPN en un estudio piloto. Se observó que los niños que posteriormente desarrollaban retinopatía del prematuro grave presentaban concentraciones séricas más elevadas de sTNFR entre los 3 y los 5 días de vida. Estos hallazgos están induciendo a los



investigadores a estudiar diferentes formas de inhibición, para tratar de atenuar la revascularización anormal. Con respecto a la hipercapnia.

Cuando la hipercapnia coexiste con una elevación de NO en la retina, las lesiones retinianas son mucho peores. Además, se ha demostrado claramente que la hipercapnia induce el desarrollo de los vasos y prolonga la activación de la NOS endotelial. Finalmente, en fecha reciente se ha descrito la función del VEGF y el IGF-1 en un modelo hipercárbico de retinopatía del prematuro inducida por el oxígeno. <sup>(24) (25) (26) (28)</sup>

Hoy en día, en muchas UCIN (unidad de cuidados intensivos neonatales) se permite que algunos recién nacidos muy graves permanezcan en presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) en épocas tempranas de la vida, incluso aunque presenten cifras elevadas de PaCO<sub>2</sub> y altibajos significativos de oxígeno, debido a crisis de apnea de variable intensidad. En estos casos, sólo se pueden documentar esporádicamente unas pocas variables, como la PaO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub>, pero no es posible ver lo que sucede, si es que sucede algo, con NOS, NO, COX-2, IGF y VEGF, a nivel sistémico o en la retina. Como hecho de interés, recientemente se ha descrito que, además de la edad gestacional y el peso de nacimiento, las crisis de apnea y el tratamiento con factor tensioactivo (surfactante) son importantes factores de riesgo independientes para la retinopatía del prematuro.

La administración de surfactante se inició en la década de 1990 y se asocia a una rápida mejora de la oxigenación. Aproximadamente en la misma época se introdujeron los monitores de SpO<sub>2</sub> y en muchos centros se permitieron valores elevados de SpO<sub>2</sub> de forma sistemática. Por lo tanto, la falta de una respuesta lo bastante rápida frente a los cambios de oxigenación inducidos por el surfactante podría asociarse con niveles muy altos (desconocidos) de PaO<sub>2</sub> durante períodos variables de tiempo en las primeras etapas de la vida postnatal. Ello, unido a los cambios rápidamente fluctuantes en la oxigenación relacionados con el uso de los monitores de SpO<sub>2</sub>, puede explicar en parte, el incremento y la variabilidad en las tasas de retinopatía del prematuro que se han descrito. La aplicación de CPAP con hipercapnia significativa y episodios frecuentes de niveles bajos y elevados de oxígeno en las primeras épocas de la vida puede ejercer también un impacto sobre la retinopatía del prematuro. <sup>(24) (25) (26) (28)</sup>

## Administración de oxígeno, niveles de oxigenación, cambios rápidos y retinopatía del prematuro.

El colocar un oxímetro de pulso, el tener como objetivo una SpO<sub>2</sub> "aceptable" y el utilizar un mezclador para administrar la dosis de oxígeno necesaria para alcanzar el objetivo, constituyen medidas asistenciales sencillas y económicas, que se utilizan "día tras día" en todas las UCIN en muchas naciones. La medición de la FiO<sub>2</sub> y de la SaO<sub>2</sub> (y/o de los gases en sangre arterial) se lleva a cabo sistemáticamente en muchas UCIN.

En la actualidad, el nivel de oxigenación en el recién nacido se mide de dos maneras: gases en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) y monitorización de la oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>).

Las determinaciones de oxígeno capilar (PCO<sub>2</sub>) no son fiables para medir la oxigenación, dado que una PCO<sub>2</sub> de 45mmHg puede corresponder a una PaO<sub>2</sub> de 50mmHg o de más de 80-100mmHg. Los monitores de SpO<sub>2</sub> se utilizan hoy día profusamente y este tema se halla todavía en evolución al ir incorporándose a la práctica nuevos avances tecnológicos.<sup>(24) (26) (28) (29)</sup> En muchos lugares no se mide cuidadosamente la dosis de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) durante todo el tiempo en que se administra a los niños prematuros, debido a la falta de mezcladores.

En estos casos, a menos que exista una grave afectación pulmonar, la PaO<sub>2</sub> podría ser muy elevada (200-400mmHg) y si se mide la saturación real de oxígeno arterial sería del 100%, con una lectura de SpO<sub>2</sub> >95 % (hasta 100%).

Usando un mezclador de oxígeno y midiendo la oxigenación (monitor de SpO<sub>2</sub>) el niño no quedará expuesto a elevados niveles de oxigenación, decididamente anormales, y la FiO<sub>2</sub> podrá disminuirse tan rápidamente como fuera necesario, según la tolerancia del niño.

Otra mala praxis es la de la ventilación manual en un niño intubado cuando se realiza con un gas inspiratorio que fluye directamente a una bolsa y mascarilla a través del caudalímetro mural (es decir, al 100% o FiO<sub>2</sub> 1,0). Por muchos motivos puede ser necesaria la ventilación manual, como durante la intubación en la sala de partos, el "deterioro" en la UCIN, el cambio del tubo intratraqueal y otros. Sin embargo, debemos recordar que el gas "mural" es "oxígeno puro", frío y seco.

Estas dos cuestiones modifican la dinámica del flujo e influyen sobre los pulmones y las vías respiratorias.<sup>(24) (25) (30) (31)</sup>

Además, si el niño recibía previamente una  $FiO_2$  1,0 (es decir, 40, 60, 70 %) y se hallaba estable, y luego, con la ventilación manual con "oxígeno puro", sin emplear un calentador-humidificador y un mezclador, la saturación es del 100 %, es imposible saber el grado de elevación de la  $PaO_2$ . Otra mala praxis es la que se produce en muchos lugares cuando se modifica la dosis de oxígeno ( $FiO_2$ ) sin órdenes o documentación por escrito. Incluso hoy día, en muchos lugares y en muchos momentos en la UCIN, los proveedores sanitarios que asisten a los niños pretérmino modifican la  $FiO_2$  de manera significativa.

En la mayoría de los niños, si no en todos, no se miden los gases en sangre arterial durante este período que hemos descrito, cuando se ha modificado significativamente la  $FiO_2$ . Luego, minutos u horas más tarde, cuando otro proveedor sanitario se encuentra con el aumento de la  $FiO_2$  y una  $SpO_2$  de 97-100%, una práctica frecuente es la de disminuir inmediatamente la  $FiO_2$  hasta los valores basales, o próxima a ellos.

El niño puede quedar entonces "bien oxigenado", con una  $SaO_2$  del 93 % y una  $PaO_2$  de 45-60 mmHg, o "rebotar" a unas cifras bajas de  $SpO_2$ . Por lo tanto, en los niños que respiran una  $FiO_2 = 0,21$  y se exponen (con demasiada frecuencia) a estas circunstancias, no sabemos qué elevación presentó la  $PaO_2$  durante el período en que ésta no se midió, pero la saturación era del 97-100 %. <sup>(24) (25) (30) (31)</sup>

El estudio AVIOS (Actual Versus Intended Oxygen saturation) se presentó en forma preliminar en una reunión de investigación en mayo de 2004 el estudio muestra que la proporción de valores de  $SpO_2$  dentro del rango pretendido, variaba entre 16 y 71 % en los diferentes centros del estudio. La mayor parte de la falta de cumplimiento se situaba por encima del valor extremo superior del rango deseado, lo cual habla a favor del hecho de que la asistencia habitual de los niños prematuros de muy bajo peso que reciben oxígeno suplementario varía sustancialmente entre los diferentes centros. <sup>(27) (30) (31)</sup>

La doctora Cole y un gran grupo de investigadores están planificando extensamente el estudio Post-ROP, en el que se incluirá a niños prematuros de muy bajo peso. Para este ensayo propuesto de distribución aleatoria, controlado y de carácter ciego, el rango deseado de saturación desde el nacimiento oscila entre el 85 y el 89 % en un grupo, y entre el 91 y el 95 % en el otro. <sup>(27) (30)</sup>

**Tratamiento:**

Lamentablemente, hasta la fecha no existe ninguna "curación" completamente eficaz de la retinopatía del prematuro, ni tampoco ningún tratamiento para detener su progresión hacia las formas más graves. La crioterapia se utilizó en épocas anteriores para el tratamiento, pero el método preferido en la actualidad es la terapia con láser.

El ensayo a mayor escala publicado hasta hoy sobre la historia natural de una cohorte para investigar la incidencia de la retinopatía del prematuro es el estudio Crioterapia en retinopatía del prematuro "CRYO-ROP", aunque con la iniciativa del Estudio del tratamiento de la retinopatía del prematuro ETROP se dispondrá en breve de datos más recientes sobre dicha incidencia. Los niños del estudio CRYO-ROP nacieron en Estados Unidos entre enero de 1986 y noviembre de 1987, y la incidencia descrita en niños de menos de 1251g de peso fue del 66 %. Los resultados mostraron que la crioterapia era beneficiosa, pero a pesar de ello muchos niños quedaron con una pérdida visual significativa. <sup>(25) (32)</sup>

En el estudio ETROP se investigó a 6998 niños de menos de 1251g en 26 centros de Estados Unidos. Los niños con alto riesgo de retinopatía del prematuro preumbral se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento precoz o convencional. Los resultados muestran que el tratamiento más precoz con láser se asocia a una disminución de los resultados visuales desfavorables a los 9 meses de edad postconcepcional: 14,5% frente a 19,5 %. Sin embargo, no hubo diferencia estadística con respecto a la ceguera. Y hubo más "complicaciones" durante el procedimiento precoz.

Al analizar los datos puede estimarse cuántos se trataron innecesariamente. El 37 % de los casos con retinopatía del prematuro tipo I en la cohorte, no llegó nunca a alcanzar el estadio umbral. Ello significa que si se trata a todos los niños con retinopatía del prematuro tipo I, de cada tres tratados con láser hay uno que no hubiera requerido el procedimiento. <sup>(25) (32) (33)</sup>

En dos recientes ensayos controlados, de carácter ciego y distribución aleatoria, se ha valorado en lactantes de más de un mes si una estrategia de "oxígeno adicional" reduce la progresión del daño retiniano, una vez que el proceso patológico está ya muy avanzado.

En el ensayo "Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold ROP" (STOPROP) se incluyeron recién nacidos de unas 26 semanas al nacimiento que desarrollaron retinopatía del prematuro preumbral en, al menos, un ojo y que no podían mantener  $SpO_2 = 94\%$  en aire ambiente. Una vez realizado el diagnóstico de retinopatía del prematuro umbral, hacia las 6 semanas de vida, los niños se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos:

- a) Con oxígeno suplementario para mantener niveles más elevados de SpO<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>, 96-99 %)
- b) Con SpO<sub>2</sub> convencional (SpO<sub>2</sub>, 89-94%).

Un análisis de un subgrupo de retinopatía del prematuro preumbral sin enfermedad plus, reveló un menor riesgo de progresión al umbral en los niños de menos peso del grupo con suplemento de oxígeno (46 % a 32 %;  $p < 0,004$ ). Sin embargo, los efectos secundarios observados fueron mucho peores en el grupo con SaO<sub>2</sub> más elevada, a saber: neumonía, exacerbación de la displasia broncopulmonar, fenómenos pulmonares adversos hasta los 3 meses de edad corregida, necesidad prolongada de oxígeno suplementario a las 50 semanas de edad postmenstrual (EPM) y empleo significativamente mayor de furosemida.  
(28) (32) (34)

Según el Analisis Situacional de Salud (ASIS) 2005, el Hospital regional del Cusco se encuentra a 3399 msnm. Y según la Dirección de Estadística e Informática y Telecomunicaciones de la Dirección Regional de Salud Cusco la cantidad de recién nacidos prematuros en el Hospital Regional del Cusco es de 306 casos.

En el Hospital Regional, se registró en el año 2011 una incidencia de 12.9% de retinopatía de la prematuridad. <sup>(11)</sup>

## 2.3 DEFINICIONES DE TÉRMINOS

**Retina:** Es la más interna de las capas del globo ocular, tejido neuroepitelial, fotoreceptor, parte del sistema nervioso central y está conectada a éste por el nervio óptico.

**Retinopatía del prematuro.-** Se caracteriza por la dilatación vascular, la proliferación, la tortuosidad, edema y el desprendimiento de la retina, con la conversión definitiva de la retina en una masa fibrosa que puede verse como una densa membrana retrolental. Puede producir ceguera.

**Prematuro .-** Recien nacido menor de 37 semanas de gestación.

- **Pretérmino limite:** Entre 35-37 semanas.
- **Pretérmino moderado:** 31-34 semanas.
- **Pretérmino extremo:** 22-30 semanas.

**Síndrome de distrés respiratorio:** Dificultad respiratoria en las primeras horas de vida ocasionada por surfactante.

**Persistencia del conducto arterioso.-** Defecto cardíaco congénito caracterizado por persistencia del conducto arterioso fetal que conecta la arteria pulmonar y la arteria aorta descendente, aumentando la presión de la arteria pulmonar.

**Hemorragia intraventricular.-** Es el sangrado dentro o alrededor de los ventrículos del cerebro. Tiene su origen en la matriz germinal (ventrículos laterales), es más común en recién nacidos prematuros.

**Sepsis neonatal.-** Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en el hemocultivo bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

**Oxigenoterapia.-** Inhalación de oxígeno destinado a restablecer la normalidad de cualquier alteración fisiopatológica de intercambio de gases en el sistema cardiopulmonar, por medio de catéter nasal, campana, mascarilla, el CPAP o ventilación mecánica.

**Corticoterapia.-** Administración de dexametasona intravenosa en prematuros con falla a la extubación y/o con ventilación mecánica después de la segunda semana de vida.

**Surfactante.-** Sustancia que disminuye la tensión superficial de la capa de revestimiento alveolar, profiláctico (en los primeros 20 minutos de vida) y de rescate (en las primeras 6 horas de vida).

**Fototerapia.-** Terapia instaurada en casos de ictericia neonatal, mediante luz infrarroja y ultravioletas.

**Exanguineotransfusión:** Recambio de volumen sanguíneo determinado, por plaquetas globulares o sangre total en pequeñas fracciones bajo estricta técnica estéril.

**Transfusión sanguínea:** Introducción de toda la sangre o de sus componentes directamente en el torrente sanguíneo.

# CAPÍTULO III

---

# MATERIALES Y MÉTODOS

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Estudio analítico del tipo Casos y Controles

### 3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Observacional

### 3.3 ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital Regional del Cusco, durante el periodo Enero – Diciembre del año 2012.

### 3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio estuvo formada por todos los recién nacidos prematuros que se encontraban hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional, en el año 2012 fueron registrados 214, de los que se tomó los casos y controles según los criterios de selección.

La muestra se calculó en base al aplicativo estadístico, el Software EPI-INFO 3.5.1. del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó los siguientes parámetros:

- Nivel de Confianza = 95%
- Poder del Estudio = 80%
- Razón de Casos: Controles = 01 Caso: 01 Control
- Frecuencia esperada en el grupo de los Casos = 12.9%
- O.R. esperado = 4.0

Una vez ingresados los parámetros antes mencionados, el EPI-INFO calculó el tamaño de la muestra, siendo éste el siguiente: 57 Casos: 57 Controles

**Unidad de muestreo:** RN prematuros en el periodo, Enero-Diciembre del 2012.

**Unidad de análisis:** Recién nacido prematuros a los que se les realizó el fondo de ojo.



### 3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

**Definición de caso:** Se consideró CASO a todo Recién Nacido prematuro con menos o igual a 37 semanas de edad gestacional obtenido por el método de Capurro, que cumplió los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

**Criterios de inclusión del caso:**

- Recién Nacido prematuro con menos de 37 semanas de edad gestacional obtenido por el método de Capurro.
- Recién Nacido prematuro con examen de fondo de ojo por el especialista en Oftalmología.
- Recién Nacido prematuro con diagnóstico de algún grado de retinopatía del prematuro.
- Recién Nacido prematuro que cuente con ecografía transfontanelar.

**Criterios de exclusión del caso:**

- Recién nacido prematuro, que falleció antes de cumplir el mes de vida.
- Recién nacido prematuro que fue trasladado a otros hospitales o clínicas antes del mes de vida, sin precisar diagnóstico, de retinopatía del prematuro.
- Recién nacido prematuro que presentara múltiples malformaciones.

**Definición de control:** Se consideró control, a todos los recién nacidos prematuros que no desarrollaron la enfermedad; retinopatía del prematuro y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

**Criterios de inclusión del control:**

- Recién Nacido prematuro con menos o igual a 37 semanas de edad gestacional obtenido por el método de Capurro.
- Recién Nacido prematuro con examen de fondo de ojo por el especialista en Oftalmología.
- Recién Nacido prematuro con diagnóstico de oftalmológicamente normal, o fondo de ojo normal.
- Recién Nacido prematuro que cuente con ecografía transfontanelar.

**Criterios de exclusión del control:**

- Recién nacido, mayor a 37 semanas de edad gestacional.
- Recién nacido prematuro, que no presenta examen de fondo de ojo.
- Recién nacido prematuro, fallecido antes de cumplir el mes de vida.
- Recién nacido prematuro que fuera trasladado a otros hospitales o clínicas antes del mes de vida, sin precisar diagnóstico, de retinopatía del prematuro.
- Recién nacido prematuro que presentara múltiples malformaciones.

### **3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

**Variables independientes**

1. Condiciones Perinatales:
  - Edad gestacional
  - Peso al nacer
  - Tipo de parto
2. Patología asociada
  - Síndrome de distrés respiratorio
  - Persistencia del conducto arterioso.
  - Hemorragia intraventricular
  - Sepsis
3. Procedimiento Terapeutico
  - Oxigenoterapia
  - Corticoterapia
  - Surfactante
  - Fototerapia
  - Exanguineotransfusión
  - Transfusión sanguínea

**Variable dependiente**

- Retinopatía del prematuro

**Variables no implicadas (intervenientes)**

- Sexo.

VARIABLES DEL ESTUDIO	Naturaleza de la variable	Forma de medir	Indicador	Escala de medición	Procedimiento	Expresión final	Definición operacional
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	Cuantitativa	Indirecta	Edad gestacional en semanas	De razón	Se tomó la edad gestacional calculada en semanas por el método de Capurro que se encontraba registrada en la historia clínica del recién nacido.	Esta variable se dicotomizó: RN $\leq$ 32 semanas de edad gestacional RN $>$ 32 semanas de edad gestacional	La variable edad gestacional del recién nacido prematuro se expresó según la clasificación mencionada, tomando la edad gestacional calculada por el método de Capurro, que se encontraba registrada en la historia clínica
<b>PESO AL NACER</b>	Cuantitativa	Directa	Peso en gramos del recién nacido prematuro	De razón	Se tomó el primer peso del recién nacido medido en una balanza analítica regulada en gramos y que está registrada en la historia clínica del recién nacido.	Esta variable se dicotomizó: PN $<$ 1500g PN $\geq$ 1500g	La variable peso del recién nacido prematuro se expresó según la clasificación mencionada, tomando el primer peso registrado en la historia clínica.
<b>TIPO DE PARTO</b>	Cuantitativa	Indirecta	Vía de nacimiento del recién nacido	Nominal	Se tomó la vía por la cual nació el recién nacido, Según informe obstétrico.	Cesárea Parto vaginal	La variable tipo de parto, indicada si el parto fue por cesárea o por vía vaginal y fue tomada de la historia clínica

VARIABLES DEL ESTUDIO	Naturaleza de la variable	Forma de medir	Indicador	Escala de medición	Procedimiento	Expresión final	Definición operacional
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO	Cualitativa	Indirecta	Presentó o no el síndrome de distrés respiratorio	Nominal	Test de Silverman – Anderson 1-4 Leve 5-7 Moder 8-10 severa	Para el estudio se registró si presentó o no SDR.: Con SDR Sin DSR	Esta variable fue evaluada según el test de Silverman Anderson, se obtuvo de la historia clínica.
PERSISTENCIA DEL DUCTUS ARTERIOSO	Cualitativa	Indirecta	Ecocardiografía normal o E. que muestre la PDA	Nominal	Se revisó el informe ecocardiográfico.	Con PDA Sin PDA	Esta variable fue evaluada según resultado Ecocardiográfico.
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	Cualitativa	Indirecta	Eco TF normal o que muestre HIV	Nominal	Se revisó el informe de la ecografía transfontanelar en la historia clínica	Con HIV Sin HIV	Esta variable fue evaluada según resultado de la ecografía transfontanelar
SEPSIS NEONATAL	Cualitativa	Indirecta	Cultivo de germen negativo o positivo	Nominal	Se revisó el hemocultivo realizado, además que haya sido diagnosticado como tal según cuadro clínico.	Cultivo Positivo o negativo	La evaluación fue según los signos y síntomas de infección sistémica, que se confirmó al aislarse en el hemocultivo bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

VARIABLES DEL ESTUDIO	Naturaleza de la variable	Forma de medir	Indicador	Escala de medición	Procedimiento	Expresión final	Definición operacional
<b>OXIGENOTERAPIA</b>	Cualitativa	Indirecta	Registro de monitorización de oxígeno, que registra el tipo y tiempo de oxígeno terapia	De razón	Se revisó en la historia clínica el registro del tipo y tiempo de oxigenoterapia al que estuvo sometido el recién nacido prematuro Ventilación Mecánica Cánula binasal Presión positiva en vía aérea	VM: Si (_días) No CBN: Si (_días) No CPAP: Si (_días) No	Esta variable fue evaluada según la monitorización que se realiza en la historia clínica se revisó, el total de días de hospitalización, hasta el momento del alta.
<b>CORTICOTERAPIA POST NATAL</b>	Cualitativa	Indirecta	Registro de procedimientos En la historia clínica	Nominal	Se revisó en la terapéutica de la historia clínica si el recién nacido recibió corticoterapia Posnatal	Si No	Esta variable se obtuvo de la revisión en la historia clínica.
<b>USO DE SURFACTANTE</b>	Cualitativa	Indirecta	Registro de procedimiento en historia clínica	Nominal	Según informe de procedimiento, y se registró la cantidad de surfactante que recibió.	Si (_cc) No	Esta variable fue recopilada de la HC, Según informe de procedimiento, y se registró la cantidad de surfactante que recibió.

VARIABLES DEL ESTUDIO	Naturaleza de la variable	Forma de medir	Indicador	Escala de medición	Procedimiento	Expresión final	Definición operacional
FOTOTERAPIA	Cualitativa	Indirecta	Según indicación terapéutica	Nominal	Se revisó, si el recién nacido prematuro estuvo sometido o no a fototerapia y se registró por cuanto tiempo.	Si (_días) No	Esta variable se obtuvo de la revisión de la indicación terapéutica de la HC, y se registró por cuanto tiempo.
EXANGUINEOTRANSFUSIÓN	Cualitativa	Indirecta	Según informe de procedimiento, realizado	Nominal	Se revisó en la historia clínica si el recién nacido prematuro estuvo sometido al procedimiento de exanguineotransfusión, y se registró el volumen de recambio	Si (_cc) No	Esta variable se obtuvo de la revisión de los procedimientos terapéuticos realizados al recién nacido, y se registró el volumen de recambio en caso de que se llevó a cabo el procedimiento de exanguineotransfusión
TRANSFUSIÓN SANGUINEA	Cualitativa	Indirecta	Según informe de procedimiento, realizado	Nominal	Se revisó en la historia clínica si el recién nacido prematuro recibió transfusión sanguínea, y se registró el volumen del mismo y la sustancia transfundida: paquete globular, sangre total, plasma u otros.	Si (_cc) No	Esta variable se obtuvo de la revisión de los procedimientos terapéuticos realizados al recién nacido, y se registró el volumen y tipo de sustancia que fue transfundida.
SEXO	Cualitativa	Directa	Masculino Femenino	Nominal	Se tomó el dato de la historia clínica perinatal	Masculino Femenino	La variable sexo se expresó como: masculino o femenino. Se tomó el dato de la historia clínica perinatal

### 3.7 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Siguiendo la guía de ROP del MINSA, se realiza interconsulta a la especialidad de Oftalmología, para evaluar al neonato mediante el Fondo de ojo.

El primer examen de fondo de ojo, se realizó a las 4 semanas post nacimiento, o a las 32 semanas de edad gestacional corregida, según qué situación se presente antes.

**Fondo de Ojo.-** Fue realizado por el especialista en oftalmología, que fue capacitado para este fin, para los casos de severidad hallados se hizo la interconsulta al especialista en Retina del Hospital Adolfo Guevara Velasco, EsSalud.

El procedimiento se realizó en la sala de neonatología en un ambiente oscuro, se dilató ambas pupilas mediante la administración de colirio de tropicamida y fenilefrina 2.5% y la aplicación de anestesia tópica Proparacaina en gotas; se instala separadores de párpados para prematuros y luego el examen de fondo de ojo propiamente dicho, realizado por el especialista. Según el hallazgo se programa para la próxima evaluación de la siguiente forma:

<b>2-3 veces por semana</b>	<b>ROP Zona 1 Etapa 2</b>
	ROP Zona II Etapa 3
<b>1 vez por semana</b>	Inmadurez retinal zona I o ROP Zona II Etapa 2
	ROP en regresión Zona I
<b>Cada 2 semanas</b>	ROP Zona II Etapa 1
	ROP en regresión Etapa 2
<b>Cada 3 semanas</b>	No ROP zona II
	ROP Zona III Etapa 1 ó 2
	ROP Zona III en regresión

### 3.8 ANÁLISIS DE DATOS

Los datos a analizarse fueron eminentemente nominales o categóricos, tanto los referidos a las variables independientes y la variable dependiente; y en el caso de las variables que se recolectaron en la escala de razón, fueron categorizados para el análisis estadístico.

El plan de análisis bivariado de datos, se presentó a través de tablas de contingencia de 2x2, las que fueron analizadas de la siguiente forma:

#### 1. Cálculo de la fuerza de asociación.

Se calculó la fuerza de asociación entre "Causa" y "Efecto", para lo cual se calculó el estimador denominado: O.R. (Odds Ratio), utilizando las tablas de contingencia construidas, Se consideró que existe asociación entre las variables en evaluación, es decir que la variable independiente es un factor de riesgo respecto a la variable dependiente, si es que el valor del O.R. es mayor de 2 ó 2.5. Cuando el valor calculado del O.R. fue menor de 1 y éste fue lo más próximo a 0, se consideró el factor independiente como factor de protección respecto a la variable dependiente.

#### 2. Cálculo de la significancia estadística.

Se calculó el CHI CUADRADO, para calcular el Valor de p, para saber si existe o no asociación estadísticamente significativa entre la variable independiente respecto a la variable dependiente que está en evaluación. Se consideró que existe asociación estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor a 0.05 ( $p < 0.05$ )

#### 3. Cálculo del intervalo de confianza.

Se calculó los Intervalos de Confianza, con un nivel de confianza al 95%, para ver si la asociación estadísticamente significativa encontrada es real, si la diferencia encontrada u observada no fue debida únicamente al azar; es decir, se observó la variabilidad de la medición de la asociación; el resultado se consideró apropiado, es decir nos dirá que la asociación es real y estadísticamente significativa, cuando el valor mínimo del intervalo de confianza fue mayor de 1, y se consideró que este valor es más fiable en tanto que se aleje más de la unidad.



Estos resultados se estimaran en el Software o Paquete Estadístico S.P.S.S. versión 19.0 en español, y el Software EPI INFO.

Para la interpretación de los riesgos se empleó la Escala de Greenberg e Ibrahim, (1986)

Rango del riesgo	Interpretación
0-0.3	Beneficio grande
0.4-0.5	Beneficio moderado
0.6-0.8	Beneficio insignificante
0.9-1.1	Sin efecto
1.2-1.6	Riesgo insignificante
1.7-2.5	Riesgo moderado
2.6 a más	Riesgo elevado

# **CAPÍTULO IV**

---

---

# **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Durante el año 2012 se registraron 214 recién nacidos prematuros en el servicio de Neonatología del Hospital Regional del Cusco quienes debían ser evaluados por el oftalmólogo (fondo de ojo), sin embargo aproximadamente el 50% fueron dados de alta sin la respectiva evaluación. Por tanto se estudió, a 114 neonatos, distribuidos en 57 casos y 57 controles, los odds ratio obtenidos fueron interpretados según la escala de Greenberg e Ibrahim.

**TABLA N° 01: EDAD GESTACIONAL** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

EDAD GESTACIONAL	ROP	No ROP	TOTAL
≤ 32 semanas	16	5	21
>32 semanas	41	52	93
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 4.06,  $p=0.0078693 < 0.05$ , IC95% (1.25 - 13.95)

**TABLA N° 02: PESO AL NACER** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

PESO AL NACER	ROP	No ROP	TOTAL
< 1500g	27	10	37
>o=1500g	30	47	77
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 4.23,  $p = 0.0006724 < 0.05$ , IC95% (1.66 - 10.96)

**TABLA N° 03: TIPO DE PARTO** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

TIPO DE PARTO	ROP	No ROP	TOTAL
Vaginal	25	27	52
Cesárea	32	30	62
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 0.87,  $p = 0.70 > 0.05$ , IC95% (0.38 - 1.94)

TABLA N° 04: SEXO como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

SEXO	ROP	No ROP	TOTAL
Masculino	30	29	59
Femenino	27	28	55
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 1.07,  $p=0.85 > 0.05$ , IC95% (0.48 - 2.39)

Tabla resumen de condiciones perinatales como factores de riesgo para ROP

FACTOR DE RIESGO	OR	p	IC95%
Edad gestacional menor o igual a 32 semanas	4.06	0.0078693	1.25-13.95
Peso al nacer menor de 1500 gramos	4.23	0.0006724	1.66-10.96
Tipo de parto	0.87	0.70	0.38-1.94
Sexo	1.07	0.85	0.48-2.39

## PATOLOGIAS ASOCIADAS

**TABLA N° 05: SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO (SDR) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012**

SDR	ROP	No ROP	TOTAL
Si	47	23	70
No	10	34	44
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 6.95,  $p=0.0000039 < 0.05$ , IC95% (2.71 < OR < 18.19)

**TABLA N° 06: PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO (PCA) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012**

PCA	ROP	No ROP	TOTAL
Si	1	4	5
No	56	53	109
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 0.24,  $p=0.17 > 0.05$ , IC95% (0.01 - 2.37)

**TABLA N° 07: HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (HIV) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012**

HIV	ROP	No ROP	TOTAL
Si	1	0	1
No	56	57	113
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= No definido  $p = 0.31 > 0.05$ , IC95% No definido

**TABLA N° 8: SEPSIS NEONATAL como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012**

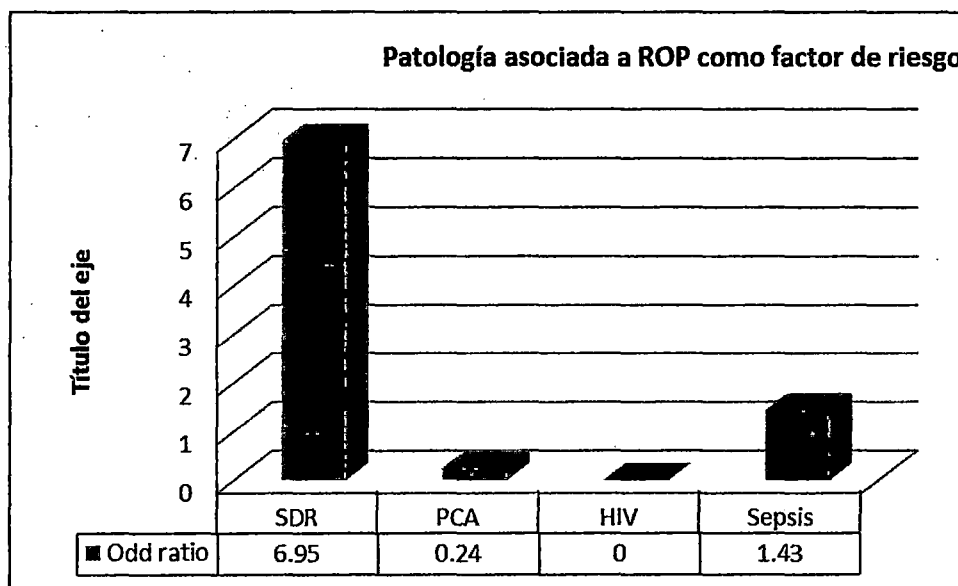
SEPSIS NEONATAL	ROP	No ROP	TOTAL
Si	27	22	49
No	30	35	65
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 1.43,  $p = 0.34 > 0.05$ , IC95% (0.64 - 3.23)

Tabla resumen de las patologías asociadas como factores de riesgo

FACTOR DE RIESGO	OR	p	IC95%
Síndrome de distrés respiratorio	6.95	0.0000039	2.71-18.19
Persistencia del conducto arterioso	0.24	0.17	0.01-2.37
Hemorragia intraventricular	NO DEFINIDO	0.31	NO DEFINIDO
Sepsis	1.43	0.34	0.64-3.23



La patología asociada a la retinopatía de prematuro que representa factor de riesgo es el síndrome de distrés respiratorio.



## PROCEDIMIENTOS TERAPEUTICOS

**TABLA N° 9: OXIGENOTERAPIA EN VENTILACIÓN MECÁNICA (VM) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012.**

OXÍGENO-VM	ROP	No ROP	TOTAL
> 24 horas	24	11	35
≤ 24 horas	33	46	79
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 3.041,  $p = 0.02 < 0.05$ , IC95% (1.31 – 7.06)

**TABLA N° 10: OXIGENOTERAPIA A PRESIÓN POSITIVA CONTINUA (CPAP) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012.**

OXÍGENO-CPAP	ROP	No ROP	TOTAL
> 24 horas	28	12	40
≤ 24 horas	29	45	74
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 3.621,  $p = 0.02 < 0.05$ , IC95% (1.592 - 8.235)

**TABLA N° 11: OXIGENOTERAPIA POR CÁNULA BINASAL (CBN) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012.**

OXÍGENO-CBN	ROP	No ROP	TOTAL
> = 5 días	39	18	57
< 5 días	18	39	57
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 4.694,  $p = 0.001 < 0.05$ , IC95% (2.131 - 10.342)

**TABLA N° 12: MÁXIMA SATURACIÓN DE OXÍGENO (Sat.O<sub>2</sub>) como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012.**

Sat.O <sub>2</sub>	ROP	No ROP	TOTAL
> 95%	28	1	57
≤ 95%	29	56	57
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 24.069,  $p = 0.000 < 0.05$ , IC95% (6.999 - 417.672)

**TABLA N° 13: CORTICOTERAPIA POST NATAL** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

CORTICOTERAPIA POST NATAL	ROP	No ROP	TOTAL
Si	10	0	10
No	47	57	97
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= No definido  $p = < 0.05$ , IC95% No definido

**TABLA N° 14: USO DE SURFACTANTE** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

USO DE SURFACTANTE	ROP	No ROP	TOTAL
Si	28	9	37
No	29	48	77
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 5,15  $p = 0.0001443 < 0.05$ , IC95% (1.98 - 13.74)

**TABLA N° 15: FOTOTERAPIA** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

FOTOTERAPIA	ROP	No ROP	TOTAL
Si	40	27	67
No	17	30	47
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

$OR= 2.61, p=0.0133802 < 0.05, IC95\% (1.13 - 6.09)$

**TABLA N° 16: EXANGUINEOTRANSFUSION** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

EXANGUINEOTRANSFUSION	ROP	No ROP	TOTAL
Si	1	1	2
No	56	56	112
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>114</b>

Fuente: Base de datos del estudio.

$OR= 1, p=1 > 0.05, IC95\% (0.0 - 37.67)$

**TABLA N° 17: TRANSFUSION SANGUINEA** como factor de riesgo asociado a la retinopatía del prematuro, Hospital Regional del Cusco, 2012

TRANSFUSION SANGUINEA	ROP	No ROP	TOTAL
Si	13	5	18
No	44	52	96
TOTAL	57	57	114

Fuente: Base de datos del estudio.

OR= 3.07,  $p=0.0398979 < 0.05$ , IC95% (0.92 - 10.81)

**Tabla resumen de procedimientos terapéuticos como factores de riesgo**

FACTOR DE RIESGO	OR	P	IC95%
Corticoterapia post natal	No definido	0.0000801	No definido
Uso de surfactante	5.15	0.001443	1.98-13.740
Fototerapia	2.61	0.00133802	1.13-6.09
Exanguineotransfusión	1.00	1.000000	0.00-37.67
Transfusión sanguínea	3.07	0.0398979	0.92-10.81

De los procedimientos terapéuticos a los que fueron sometidos los neonatos, según el presente estudio representan factor de riesgo el uso de surfactante y la fototerapia.

**CAPÍTULO V**

**DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

La **edad gestacional** es un factor de riesgo elevado para el desarrollo de retinopatía del prematuro (OR= 4.06,  $p = 0.0078693 < 0.05$ , IC95% [1.25 - 13.95]); es decir, los recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 32 semanas tienen 4 veces más probabilidad de desarrollar ROP. Al respecto Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> encontraron que la edad gestacional promedio en el grupo de los casos fue  $28.2 \pm 1.6$  semanas, y en los controles fue de  $30.6 \pm 1.7$  semanas ( $p < 0.131$ ) ( $p > 0.05$ ), dicotomizaron la edad gestacional en igual o menos de 28 semanas y más de 28 semanas según la distribución observada; en los de igual o menos de 28 semanas se reportaron 46 casos y 11 controles, ( $\chi^2 45.51$ ,  $p < 0.0001$ , OR = 18.62, IC 95% [7.36-47.09]); Crespo A, Sarmiento Y, y cols.<sup>(15)</sup> determinaron que uno de los principales factores de riesgo fue la edad gestacional por debajo de 31,6 semanas. En otros estudios como es de Fernández RM, Toledo Y, y cols.<sup>(17)</sup> encontraron mayor incidencia de ROP entre la edad gestacional de 28-32 semanas; Doig J, Chafloque A. y cols.<sup>(6)</sup> también determinaron que la edad gestacional fue de 27, 28 y 31 semanas y Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrin C.<sup>(19)</sup> hallaron un 54% de los casos con ROP pertenecían a la edad gestacional menor de 32 semanas. El resultado respecto a esta variable coincide con lo reportado en la literatura mundial; se confirmó que la edad gestacional menor o igual a 32 semanas es un factor de riesgo asociado a ROP esto debido a que a menor edad gestacional hay mayor inmadurez de la retina y otros órganos (pulmones), por lo que la gran mayoría de recién nacidos prematuros menores de 32 semanas son expuestos a la oxigenoterapia que altera la hipoxia fisiológica que requiere la retina para su vascularización adecuada. Los vasos sanguíneos de la retina de un niño pretérmino no han culminado su desarrollo y quedan expuestos a condiciones inadecuadas para alcanzarlo. Por lo tanto hay una relación inversa entre edad gestacional y riesgo de desarrollar ROP.

El **peso al nacer** tiene gran asociación con ROP (OR= 4.23,  $p = 0.0006724 < 0.05$ , IC95% [1.66 - 10.96]) que significa que los recién nacidos con peso menor de 1500 gramos tienen 4.23 veces más probabilidad de desarrollar ROP, los 5 casos que fueron sometidos a intervención quirúrgica, presentaron los siguientes pesos al nacer; 990 g, 1310 g, 1400 g, 1360 g, y 2050g, de forma similar Doig J, Chafloque A. y cols.<sup>(6)</sup> hallaron a tres pacientes de los 26 tratados con rayos láser que evolucionaron a ceguera en ambos ojos, los pesos al nacer registrados fueron 910 g, 1020 g, y 1370 g; lo que haría pensar que además el muy bajo peso al nacer estaría relacionado a la severidad de ROP. Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> en cuyo estudio del tipo casos y controles destacaron dos factores de

riesgo principalmente involucrados en la ROP siendo uno de ellos el peso al nacimiento igual o inferior a 1000 gramos (OR=13.55,  $p < 0.001$ , IC 95% [5.59-32.84]). Otros estudios descriptivos como el de Bancalari A., González R., Vásquez C. y Pradenas I.<sup>(14)</sup> determinaron una incidencia de 58,8% en los niños con peso al nacer menor a 1000 g, Crespo A, Sarmiento Y, y cols.<sup>(15)</sup> determinaron como uno de los principales factores de riesgo el peso menor de 1499g, Rodrigo V.<sup>(16)</sup> encontró que los recién nacidos entre 500 – 1250gr tenían más posibilidad de desarrollar retinopatía sin embargo no influye en el grado de esta, Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrin C.<sup>(19)</sup> el peso al nacer menor de 1500 gramos fue característica de 64.4% de los afectados, Solar I, Fernando L.<sup>(21)</sup> la muestra del estudio estaba formada por recién nacidos con peso menor de 1500 g además de otras características, y destacó que el peso promedio de los casos fue menor en relación a los controles. En todos estos casos el muy bajo peso al nacer estuvo asociado a menor edad gestacional por tanto lo que explicaría la ROP en estos pacientes es la inmadurez. En caso de neonatos con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) no se encontró estudios que relacionen esta variable con ROP, sino al contrario reportes de RCIU que no desarrollaron retinopatía; Hernández R, Flores R, Martínez AM, Chávez O.<sup>(35)</sup> “Retardo grave en el crecimiento intrauterino en un neonato de 480 g al nacer” reportaron que no desarrolló retinopatía del prematuro, leucomalacia periventricular ni hemorragia intracraneal, la causa del RCIU fue una disfunción placentaria, se detuvo el crecimiento, pero no la madurez, lo que permitió evitar la terapia intensiva neonatal y el manejo de ventiladores.

El **tipo de parto** no está asociado con ROP (OR=0.87,  $p = 0.70 > 0.05$ , IC95%[0.38-1.94]), el tipo de parto sea vaginal o por cesárea no causa efecto en el desarrollo de la retinopatía del prematuro, similar a Bancalari A., González R., Vásquez C. y Pradenas I.<sup>(14)</sup> encontraron 61.2% de los casos y 41% de los controles nacieron por parto vaginal, (OR=2.26,  $p > 0.05$ ) por tanto no representa factor de riesgo para ROP pero a diferencia del estudio realizado por Rodrigo V.<sup>(16)</sup> quien halló un 63% de los pacientes con retinopatía del prematuro fueron nacidos por cesárea y el 37% por parto vaginal. La indicación de tipo de parto en la prematuridad es la cesárea, porque se eleva significativamente el porcentaje de presentaciones distócicas, más no hay estudios que hayan encontrado una gran asociación con ROP.

El **sexo del recién nacido prematuro** no se asocia a ROP (OR= 1,07  $p = 0.85 > 0.05$ , IC95% [0.48 - 2.39]) el sexo masculino o femenino no aumenta ni disminuye la probabilidad de desarrollar ROP, acorde con el estudio de Doig J, Chafloque A y cols.<sup>(5)</sup> quienes no encontraron asociación entre el sexo y el diagnóstico de ROP; en contraste con tres



estudios internacionales: González L, Labrada Y.<sup>(12)</sup> encontraron un predominio del sexo masculino de los casos con ROP, con 7 (63.6%) pacientes y 4 (36.4%) del femenino; Crespo A, Sarmiento Y, y cols.<sup>(15)</sup> que describen como un factor de riesgo para ROP: el sexo masculino. Y un estudio local, Yanquirimachi D.<sup>(22)</sup> halló predominancia del sexo masculino (71.4%); sin embargo, Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrin C.<sup>(18)</sup> encontró predominó del sexo femenino (53%) en los casos. No habría explicación fisiopatológica que afirme que el sexo masculino sea un factor de riesgo.

El **síndrome de distrés respiratorio (SDR)** es un factor de riesgo elevado para desarrollar la ROP (OR= 6.95  $p=0.0000039 < 0.05$ , IC95% [2.71 - 18.19]) lo que se corrobora con los estudios de González L, Labrada Y.<sup>(12)</sup> quienes determinaron que uno de los factores de riesgo más relevantes fue el SDR; De Socorro M.<sup>(13)</sup> halló que el 47.6% de los pacientes con ROP presentaban también el SDR; Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrin C.<sup>(19)</sup> observaron que el SDR fue diagnosticado en el 93% de los casos. Esta patología se relaciona con ROP indirectamente, porque la falta de surfactante en el pulmón inmaduro hace que sea necesario el apoyo ventilario y con ello desencadena los efectos de la oxigenoterapia.

La **persistencia del conducto arterioso (PCA)** no mostró asociación con ROP (OR= 0.24,  $p=0.17 > 0.05$ , IC95% [0.01 < OR < 2.37]) numéricamente casi llegaría a ser factor protector; sin embargo esto puede deberse al diagnóstico tardío de PCA que es similar al estudio de De Socorro M.<sup>(13)</sup> determinaron PCA en el 4.7% de los casos, representando una baja comorbilidad. Como la ROP es una vasculopatía isquémica retiniana puede verse afectada tanto en su presentación como en su desarrollo por patologías vasculares sistémicas como la PCA, el aumento de oxigenación posnatal que tiene un papel muy importante en la constricción inicial del ductus pero a su vez estaría provocando la ROP. Sin embargo, González I, Ferrer C, Pueyo V, García M y cols.<sup>(51)</sup> concluyen en que la presencia de PCA no aumenta el riesgo de desarrollar ROP ni su gravedad, una vez que se considera el efecto de la EG en la presencia de PCA.

La **hemorragia intraventricular (HIV)** no se asocia con ROP (OR= No definido  $p=0.31 > 0.05$ ) este resultado difiere con Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> quienes determinan HIV 84.4 frente a 15.2% ( $\chi^2 24.01$ ;  $p < 0.001$ ; OR=10.62; IC 95% [3.7-30.42]) un grado de asociación elevado; De Socorro M.<sup>(13)</sup> quien halló HIV en 23.8% de los casos, Rodrigo V.<sup>(16)</sup> quien determinó HIV en el 30.8% y Solar I, Fernando L.<sup>(21)</sup> observaron asociación significativa de la HIV con ROP.

La **sepsis neonatal** no se asocia con ROP (OR= 1,43,  $p = 0.34 > 0.05$ , IC95% [0.64 - 3.23]) se trata de una asociación no significativa; no se encontró estudios de casos y controles que asocien la sepsis con ROP. Pero en estudios descriptivos como el de González L, Labrada Y.<sup>(12)</sup> encontraron sepsis en 27.3% de los casos; De Socorro M.<sup>(13)</sup> determinó que 47.6% de los pacientes con ROP se asociaron a sepsis y Gutiérrez C, Vergara E, Rojas P, Labrin C.<sup>(19)</sup> hallaron sepsis en el 43.4% de los casos con ROP. Esta baja comorbilidad podría deberse a que la sepsis, al ser una infección generalizada, favorece los episodios de hipoxemia los que podrían actuar como factores protectores de la retinopatía en determinado momento.

La **oxigenoterapia en ventilación mecánica (VM) mayor de 24 horas** se asocia a ROP (OR= 3.041,  $p = 0.02 < 0.05$ , IC95% [1.31 - 7.06]) lo que indica que la VM prolongada aumenta tres veces más la probabilidad de desarrollar ROP de forma similar, Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> estudiaron los días de ventilación mecánica, en los casos tenían una media de  $13.18 \pm 12.9$  días, el grupo control con  $4.92 \pm 5.17$  ( $p \leq 0.001$ ), con una diferencia estadísticamente significativa. Bancalari A., González R., Vásquez C. y Pradenas I.<sup>(14)</sup> destaca como factor de importancia el promedio de días con oxígeno en VM.

La **Exposición a presión positiva continua de la vía aérea nasal (CPAP)** tiene una asociación estadísticamente significativa con ROP (OR= 3.621,  $p = 0.02 < 0.05$ , IC95% [1.592 - 8.235]) lo que indica que la exposición mayor de 24 horas a CPAP aumenta 3.6 veces más la probabilidad de desarrollar ROP, en el estudio de Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> determinaron los días en CPAP, en los casos en promedio 7.16 días, y en los controles 4.35 días ( $p \leq 0.001$ ) resultando una diferencia estadísticamente significativa como para considerar que la exposición mayor a 4 días en CPAP es un factor de riesgo para desarrollar ROP.

La **oxigenoterapia por cánula binasal (CBN)** está asociada ROP (OR= 4.694,  $p = 0.001 < 0.05$ , IC95% [2.131 - 10.342]) la exposición al oxígeno mediante CBN  $\geq$  a 5 días aumenta en 4.7 veces la probabilidad de desarrollar ROP. De forma similar, Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> estudiaron los días oxígeno terapia por CBN, los casos tuvieron una media de  $49.25 \pm 33.37$  días y los controles de  $16.35 \pm 14.83$  días, ( $p \leq 0.001$ ); resultando una diferencia estadísticamente significativa.

De los factores de riesgo que se han asociado en la etiopatogenia de la ROP, la oxigenoterapia ha sido considerada como la principal causa de esta afección y su importancia prevalece en la actualidad.<sup>(5)</sup> La hiperoxia provoca vasoconstricción en la retina en desarrollo y en consecuencia disminución de los factores angiogénicos VEGF e IGF-1,

que conlleva a la detención de la vascularización; esto provoca un descenso de la perfusión, hipoxia e isquemia de retina, a su vez la hipoxia tisular estimula la liberación de estos factores angiogénicos (VEFG, IGF-1, etc.) y provoca un aumento de la angiogénesis y vasoproliferación anómala que caracteriza a la enfermedad, de ahí que cuanto mayor sea el tiempo de hiperoxia, mayores son las posibilidades de desarrollar ROP. Numerosos estudios confirman que a mayor fluctuación de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) mayor extensión de áreas retinianas avasculares y mayor riesgo de neovascularización.<sup>(37)</sup>

En los niños que padecieron ROP se ha determinado un mayor porcentaje de hipoxemia en relación con las patologías respiratorias y de apnea. Ambos hechos condicionan un estado de hipoxia durante el cual se acumularían radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actuarían en el tejido retinal una vez reinstaurada la oxigenación y la reperfusión.<sup>(37)</sup>

La **corticoterapia post natal** no es evaluable el grado de asociación que presenta con ROP, quizá por la relación 1 a 1 ente casos y controles; sin embargo, 10 (17.5%) de los casos recibieron corticoterapia pos natal, Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> encontraron que los esteroides post natales son un riesgo para el desarrollo de ROP (OR=14.5; IC 95% [3.2-65.8]), registraron únicamente si el RN prematuro recibió esquema de esteroides y no se clasificaron el esquema utilizado de acuerdo con el periodo de tiempo; De Socorro M.<sup>(13)</sup> encontró que el 23.8 % de los casos recibieron corticoides. El uso de esteroides antenatales ha sido recomendado para embarazos entre 24-34 semanas de gestación con amenaza de parto pretérmino para disminuir el riesgo de SDR y mortalidad neonatal. Los esteroides antenatales (dexametasona) se han asociado con disminución en la incidencia de ROP severa.<sup>(38)</sup> Sin embargo, Smith, et al.<sup>(39)</sup> reportaron que un único o múltiples cursos de esteroides antenatales no tienen efecto protector en el desarrollo de ROP severa. La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha recomendado el uso de esteroides posnatales solamente en RN con falla a la extubación o con ventilación mecánica prolongada. En estudios retrospectivos<sup>(39)(40)</sup> no se reportó ningún efecto en la incidencia de ROP. En metaanálisis prospectivos, aleatorizados y cegados no se ha reportado ningún efecto en la incidencia de ROP cuando los esteroides posnatales han sido usados tempranamente (en las primeras 96 h después del nacimiento; 8 estudios, 1,453 RN) o en los primeros 4-14 días de vida (moderadamente temprano; 5 estudios, 247 neonatos) para el tratamiento de DBP.<sup>(41)(42)</sup> Un incremento significativo en ROP severa fue reportado en el esquema tardío de esteroides posnatales, es decir, después de la tercera semana de vida en 241 RN con bajo peso al nacer en seis estudios<sup>(43)</sup>

El **uso de surfactante** es un factor de riesgo alto (OR= 5.15,  $p = 0.0001443 < 0.05$ , IC95% [1.98 - 13.74]) lo que podría deberse a que hay más cantidad de recién nacidos prematuros con menos de 32 semanas en el grupo de los casos y todos estos reciben surfactante como protocolo, lo que concuerda con Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> hallaron la aplicación de surfactante profiláctico y de rescate en 96 frente a 72% ( $\chi^2=13.24$ ; OR=10.8,  $p < 0.001$ , IC 95% [2.3-49.6]), una asociación significativa en la incidencia de ROP y la terapia con surfactante; Reyes J.<sup>(20)</sup> quien concluye en que el uso de surfactante es un factor de riesgo independientes para ROP y Yanquirimachi D.<sup>(22)</sup> encontró tratamiento con surfactante en el 77.14% de los casos.

La **fototerapia** se asocia a ROP (OR= 2.61,  $p = 0.0133802 < 0.05$ , IC95% [1.13 - 6.09]) lo que indica que los pacientes que son expuestos a la fototerapia tienen 2,61 veces más de desarrollar la ROP. Sin embargo no se halla una explicación de cuál sería el mecanismo fisiopatológico para que la fototerapia pueda causar ROP, se podría deber a que en el Hospital Regional del Cusco, se somete a los recién nacidos prematuros a fototerapia profiláctica, dado que tienden a realizar ictericia neonatal.

La **exanguineotransfusión** no se asocia con ROP (OR=1,  $p=1 > 0.05$ , IC95% [0.0 - 37.67]), Rodrigo V.<sup>(16)</sup> encontró exanguineotransfusión en el 69.7% de los casos con ROP. En la guía del MINSA está considerada como uno de los factores hematológicos asociados a ROP más no encontré estudios que la relacionen con ROP podría deberse a una incidencia de policitemia o hiperbilirrubimea en RN prematuros.

La **transfusión sanguínea** se asocia con ROP (OR=3.07,  $p=0.039 < 0.05$ , IC95% [0.92 - 10.81]) es decir que los pacientes a los que se les hizo transfusión sanguínea tienen 3 veces más probabilidad de desarrollar ROP que concuerda con Zamorano C, Salgado M y Velásquez B.<sup>(18)</sup> quienes dicotomizaron la variable número de transfusiones de concentrado eritrocitario en más de cinco transfusiones según la distribución que observaron hallando una gran asociación entre los neonatos que recibieron más de 5 transfusiones y ROP ( $\chi^2 19.35$ , OR=8.5,  $p \leq 0.001$ ; IC 95% [2.99-24.66]); De Socorro M.<sup>(13)</sup> quienes encontraron de los 10 prematuros que recibieron transfusiones 8 desarrollaron retinopatía es decir el 80%; Solar I, Fernando L,<sup>(21)</sup> observaron asociación significativa de transfusiones sanguíneas con ROP y Yanquirimachi D.<sup>(22)</sup> que encontró transfusión sanguínea en 54.28% de los casos. Esto podría deberse a que la hemoglobina adulta tiene menor afinidad por el oxígeno que la fetal, por lo cual las transfusiones de sangre o glóbulos rojos adultos generarían en el neonato un aumento en el oxígeno libre circulante<sup>(44)</sup>

# **CAPÍTULO VI**

---

---

## **CONCLUSIONES RECOMENDACIONES**

## CONCLUSIONES

Los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro, a 3399 msnm, en el Hospital Regional del Cusco, determinados en los recién nacidos prematuros que nacieron en el año 2012, en orden decreciente de acuerdo al grado asociación que se halló, son los siguientes.

1. Las condiciones perinatales asociadas a retinopatía del prematuro son la edad gestacional menor o igual a 32 semanas y el peso al nacer menor de 1500 gramos.
2. El síndrome de distrés respiratorio, es un factor de riesgo asociado a retinopatía del prematuro.
3. Los procedimientos terapéuticos asociados a la retinopatía del prematuro son; la oxigenoterapia ya sea por ventilación mecánica, presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) o por cánula binasal, además de la exposición a saturación de oxígeno mayor de 95%; el uso de surfactante y la fototerapia.

## RECOMENDACIONES

1. En general lo más importante sería evitar el parto prematuro; sin embargo, de no ser posible esto, hay que tratar de controlar y minimizar los factores de riesgo asociado a retinopatía del prematuro.
2. Al hospital, se sugiere a la instancia responsable del programa de retinopatía del prematuro en el servicio de neonatología del Hospital Regional del Cusco, encargarse que todo recién nacido prematuro sea evaluado por el especialista en oftalmología antes de ser dado de alta.
3. Sensibilizar a los padres de familia de los recién nacidos prematuros, informándoles que los chequeos periódicos después del alta son importantes, dado que se revisó las historias clínicas y solo el 30% aproximadamente acude al consultorio externo de oftalmología pese a tener la cita respectiva
4. Al hospital, evitar la exposición prolongada a ventilación mecánica, presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) y oxigenoterapia por cánula binasal.
5. Al hospital, evitar saturación de oxígeno mayor de 95%.
6. A la Universidad, realizar estudios multicéntricos de factores de riesgo asociados a la retinopatía de prematuro.

---

---

# REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each cristalline lens. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*. Boston 1942; 25: 203-204.
2. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, et al. Annual summary of vital statistics–2003. Hyattsville, MD 20782, USA. *Pediatrics* 2005; 115: 619-634.
3. Saldir M, Sarici SU, Mutlu FM, Mocan C, Altinsoy HI, Ozcan, O. An analysis of Neonatal Risk Factors Associated with Development of Ophthalmologic Problems at Infancy and Early Childhood: A study of Premature Infants Born at or Before 32 Weeks of Gestation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010; 47:331-337.
4. World Health Organization. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. Geneve; 2002.
5. Doig Turkowsky J, Chafloque Cervantes A, Valderrama Rocha P, et al. Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de muy bajo peso al nacer egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima. *Rev. Perú. pediatr.*, 2007, vol. 60, n°.2, p.88-92. ISSN
6. Agencia Internacional para la prevención de la ceguera (IAPB). Informe sobre Salud visual en el Perú. Perú; 2009.
7. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle- income countries. London, UK. *Lancet* 1997; 350: 12-14.
8. Zuluaga C, Sierra MA, Aspirilla E. Causas de ceguera infantil en Cali, Colombia. *Colombia méd* 2005; 36 (4): 235-238.
9. Gordillo L. Resultados obtenidos en el manejo de la ROP con crioterapia. *Revista peruana de oftalmología* 1997 Ene; XXI: 6-11.
10. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. University of Edinburg, UK. *The Lancet*. 1995; 346: 1464-5.
11. Mormontoy P. Estudio correlacional: retinopatía, severidad y factores asociados en recién nacidos prematuros del servicio de Neonatología del Hospital Regional del Cusco. Enero-Setiembre 2011 [tesis de graduación]. Cusco 2011.
12. González L, Labrada Y. Detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro en el hospital de niños Orlando Alassia de la ciudad de Santa Fe, Argentina; 2007.
13. De Socorro M. Comportamiento de la Retinopatía del Prematuro en sala de neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera (H.I.M.J.R). Nicaragua; 2007.

14. Bancalari A, Gonzalez R, Vásquez C, Pradenas I. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Revista Chilena Pediatría* 2005 Mar. V.71n.2
15. Crespo A, Sarmiento Y. Caracterización de factores clínico-epidemiológicos en la retinopatía del prematuro. *Revista Cubana Pediatría*. Ciudad de la Habana 2009 Jul-Sep. v.81 n.3.
16. Rodrigo VM. Protocolo de detección y tratamiento de la retinopatía del prematuro. España: Valencia; 2005.
17. Fernández RM, Toledo Y, García Y, Rodríguez M, García O. Incidencia de la retinopatía de la prematuridad en el bajo peso al nacer en la provincia La Habana, Cuba. *Rev Cubana de oftalmología* 2010; vol 23(Sup 1):580-589
18. Zamorano Jiménez C, Salgado Valladares M y Velásquez Valassi B. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, D.F. *Rev. Gaceta Médica de México*. 2012;148:19-25
19. Gutiérrez CI, Vergara E, Rojas P, Labrín C., Prevalencia de la Retinopatía de la Prematuridad en el Hospital Regional docente, Las Mercedes de Chiclayo durante los años 2007 – 2009, Lambayeque. *Rev. Perú. pediatr.* vol 65 (1) 2012: 7-13
20. Reyes J, Características clínicas, demográficas y factores asociados de Retinopatía en recién nacidos prematuros con peso menor a 2000 gramos diagnosticados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante los años 2005 – 2010. *Rev. Perú. pediatr.* 65 (1) 2012: 7-13
21. Solar I, Fernando L. Retinopatía del prematuro en recién nacidos de peso menor a 1500g en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoren entre 1995 – 1998. Lima; 1999.
22. Yanquirimachi D. Características de la retinopatía del prematuro en el Hospital Adolfo Guevara Velazco HAGV Cusco 2004-2008 [tesis de graduación]. Cusco 2008.
23. Liu MP. Factores de riesgo de Retinopatía de prematuridad en prematuros con peso menor a 1600g en el departamento de Neonatología. Cuba. 2002.
24. John P, Cloherty A, Stark R. Joint Program in Neonatology Harvard Medical School Beth Israel Hospital. The Children's Hospital Boston. 3a. edición.o de Pediatría del hospital infantil Chang Gung. China: Taiwan 2005 Feb.
25. Levack N. Guía de recursos con adaptaciones para estudiantes que padecen de incapacidades de la vista. Escuela para Personas Ciegas con Impedimentos de la Vista. Texas: Austin; 1991
26. Marshall K. Care of High Risk Newborn. Adjunct Professor of Pediatric, University California, San Francisco. San Francisco California. Quinta edición.

27. Cole CH, Wright KW, Phelps DL. Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics* 2003;112:1415-9.
28. Freedman SF, Kylstra JA, Capowsky JJ, Realini TD, Rich C, Hunt D. Observer sensitivity to retinal vessel diameter and tortuosity in retinopathy of prematurity: a model system. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1996 Jul-Aug, vol.33 N° 4.
29. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: A clinical approach. *Med J Australia* 1951;2:48-50.
30. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105: 295-310.
31. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *Journal of Perinatology* 2004;24: 164-8.
32. Prevent Blindness in Premature Babies Homepage, 1997. Madison, Wisconsin.
33. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121: 1684-96.
34. Vaughan DC. General ophthalmology, Appleton & Lange, Edición XIV Stanford. Connecticut;1995
35. Hernández Herrera Ricardo, Flores Santos Roberto, Martínez-Marrufo Ana María, Chávez-Cruz Olga. Retardo grave en el crecimiento intrauterino en un neonato de 480 g al nacer. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2010 Oct [citado 2013 Mar 08]; 67(5): 444-448.
36. González Viejo, I.; Ferrer Novella, C.; Pueyo Royo, V.; García Martín, y cols. "¿Es la persistencia del conducto arterioso un factor de riesgo para la retinopatía del prematuro?" *Rev. Pediatr (Barc)*.2011; 74 :25-30 - vol.74 núm 01.
37. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116(1):15-23.
38. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:601-5.
39. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:131-5.

40. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, et al. Múltiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin- Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:709-17.
41. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD001146.
42. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD001144.
43. Holliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD001145.
44. Colectivo de autores. Retinopatía del prematuro. En: Actualización de temas neonatales I. Buenos Aires: Editora Científico Interamericana; 2001. Pp. 19-35.

ANEXO 1

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO 2012

Fecha: \_\_\_\_\_ N° HC: \_\_\_\_\_

PROCEDENCIA \_\_\_\_\_ Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

1. Edad gestacional al nacimiento: \_\_\_\_\_ semanas. FN: \_\_\_\_\_
2. Peso: \_\_\_\_\_ BPN\_\_ MBPN\_\_ EBPB\_\_
3. Tipo de parto: \_\_\_\_\_
4. Sexo: masculino\_\_ femenino\_\_
5. Síndrome de Distrés Respiratorio: si\_\_ no\_\_
6. Persistencia del conducto arterioso: si\_\_ no\_\_
7. Hemorragia intraventricular: si\_\_ no\_\_
8. Sepsis: si\_\_ no\_\_
9. Oxigenoterapia: VM\_\_ ( \_\_días) CBN\_\_ ( \_\_días) CPAP\_\_ ( \_\_días)
10. Corticoterapia: Prenatal\_\_ Postnatal\_\_ Pre y Post natal\_\_
11. Surfactante: si\_\_ no\_\_
12. Fototerapia: si\_\_ ( \_\_días) no\_\_
13. Exanguineotransfusión: si\_\_ no\_\_
14. Transfusión sanguínea: si\_\_ no\_\_
15. Días de hospitalización: \_\_\_\_\_
16. Diagnóstico médico: \_\_\_\_\_

**EVALUACIÓN OFTALMOLOGICA:** En anexo 2

17. Retinopatía: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

ANEXO 2

RETINOPATIA DEL PREMATURO  
EVALUACION OFTALMOLÓGICA - FONDO DE OJO

N°HC \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Examen N° \_\_\_\_\_  
EG: \_\_\_\_\_  
EC: \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	___	___
Etapa (1,2,3)	___	___
PLUS(+/-)	___	___

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Conducta: \_\_\_\_\_ Examinador \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Examen N° \_\_\_\_\_  
EG: \_\_\_\_\_  
EC: \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	___	___
Etapa (1,2,3)	___	___
PLUS(+/-)	___	___

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Conducta: \_\_\_\_\_ Examinador \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Examen N° \_\_\_\_\_  
EG: \_\_\_\_\_  
EC: \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	___	___
Etapa (1,2,3)	___	___
PLUS(+/-)	___	___

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Conducta: \_\_\_\_\_ Examinador \_\_\_\_\_



ANEXO 3



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES DE PACIENTES

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO, EN  
ALTURA, HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO 2012

Investigador: Libertad Caballero Huallpa  
UNSAAC

Bachiller en Medicina Humana

Estoy realizando una investigación a cerca de la Retinopatía del Prematuro, que es una enfermedad que los recién nacidos prematuros pueden desarrollar. La participación de su menor hijo es totalmente voluntaria, usted puede elegir participar o no hacerlo. El procedimiento que se le hará a su menor, consiste en administrarle una sustancia que dilata las pupilas, luego se le colocará en el ojo un separador de parpados y seguidamente el especialista en oftalmología procederá a realizar el Fondo de ojo, y se repetirá según indica el protocolo.

Este procedimiento no daña a su menor, sin embargo nos indica el estado de los ojos de su bebe.

La información que recojamos por este proyecto fue confidencial.

Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el comité de evaluación ética del hospital regional

**CONSENTIMIENTO:** He sido informado(a) del procedimiento que le realizaran a mi menor hijo, entiendo que es parte de protocolos y le beneficia.

Se me ha informado sobre la retinopatía del prematuro.

Consiento voluntariamente que mi menor hijo participe en esta investigación.

Nombre del padre o madre del participante \_\_\_\_\_

Firma del padre o madre del participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_