

UNIVERSIDAD PERUANA UNION
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Escuela Profesional de Medicina Humana



Una Institución Adventista

FACTORES DE RIESGO NEONATALES ASOCIADOS A RETINOPATÍA DE LA
PREMATURIDAD EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE DURANTE
EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A DICIEMBRE DEL 2018

Por:

Carmen Sarita Carranza Mendizábal

Mariela Díaz Manrique

Asesor:

Dr. Salomón Huancahuire Vega

ÑAÑA 2019

ANEXO 07 DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA DEL INFORME DE TESIS

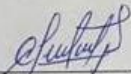
Dr. Salomón Huancahuire Vega, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

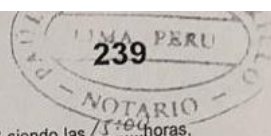
Que el presente informe de investigación titulado: *"Factores de riesgo neonatales asociados a retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2018"* constituye la memoria que presentan las Bachilleres Sarita Carranza Mendizábal y Mariela Díaz Manrique para aspirar al título de Profesional de Médico Cirujano ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente constancia en Ñaña, a los 21 días del mes de febrero del año 2019.



Dr. Salomón Huancahuire Vega



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Lima, Ñaña, Villa Unión, a 20 día(s) del mes de febrero del año 2019 siendo las 17:04 horas, se reunieron en el Salón de Grados y Títulos de la Universidad Peruana Unión, bajo la dirección del Señor Presidente del jurado: M. Benjamín Jarama Soto secretario: M. Lili de Paz Durand y los demás miembros: Blgo. Miguel Olivares Trujillo y el asesor: Dr. Salomón Huacabaire Vega

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulada: "Factores de riesgo neonatales asociados a retinopatía de la prematuridad en el hospital nacional Hipólito Unzué durante el periodo de enero del 2016 a diciembre de 2018".

de el(los)/la(las) bachiller(es): a) Carmen Anita Carranza Meudizabal b) Mariela Díaz Maurique conducente a la obtención del título profesional de Médico Cirujano (Nombre del Título Profesional)

con mención en... El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (los)/a(la)(las) candidato(a)s hacer uso del tiempo determinado para su exposición. Concluida la exposición, el Presidente invitó a los demás miembros del jurado a efectuar las preguntas, y aclaraciones pertinentes, las cuales fueron absueltas por el(los)/la(las) candidato(a)s. Luego, se produjo un receso para las deliberaciones y la emisión del dictamen del jurado.

Posteriormente, el jurado procedió a dejar constancia escrita sobre la evaluación en la presente acta, con el dictamen siguiente:

Candidato (a): Carmen Anita Carranza Meudizabal

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 18, A-, Muy bueno, Sobresaliente

Candidato (b): Mariela Díaz Maurique

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 18, A-, Muy bueno, Sobresaliente

(*) Ver parte posterior

Finalmente, el Presidente del jurado invitó al(los)/a(la)(las) candidato(a)s a ponerse de pie, para recibir la evaluación final y concluir el acto académico de sustentación procediéndose a registrar las firmas respectivas.

Signatures for Presidente, Asesor, Secretario, Miembro, Miembro, Candidato/a (a), and Candidato/a (b).

Dedicatoria

A Dios y a nuestras familias, a quienes debemos todo lo que somos.

Agradecimientos

Queremos agradecer en primer lugar a Dios por su cuidado y bendición a lo largo de esta carrera, así como en la elaboración y conducción de este trabajo.

A nuestros padres por su incondicional apoyo, amor, trabajo y sacrificio en nuestra formación. Gracias a ustedes hemos llegado hasta aquí.

A nuestros docentes que nos apoyaron con la elaboración y ejecución de esta tesis. Gracias por su valiosa contribución en nuestra investigación:

Dr. Salomón Huancahuire Vega

Dr. José Carlos Clemente Rodríguez

Dr. Fernando Munayco Guillén

Dra. Luz Salazar

Índice General

Capítulo I. El problema	14
1.1. Identificación del Problema.....	14
1.2. Justificación	15
1.3. Presuposición Filosófica.....	16
1.4. Objetivos.....	17
1.4.1 Objetivo General.....	17
1.4.2 Objetivos Específicos	17
Capítulo II. Revisión de la literatura/ Marco Teórico	17
2.1 Revisión de la literatura.....	17
2.1.1 Antecedentes Internacionales.....	17
2.1.2 Antecedentes Nacionales	18
2.2 Marco Teórico	20
2.2.1 Definiciones Operacionales	20
2.2.1.1 Recién Nacido (RN).....	20
2.2.1.2 Recién Nacido Prematuro	21
2.2.2 Retinopatía de la Prematuridad	21
2.2.2.1 Definición	21
2.2.2.2 Fisiopatología.....	24
2.2.2.3 Factores de riesgo neonatales.....	25
2.2.2.4 Diagnóstico	28
2.2.2.5 Tratamiento.....	31
Capítulo III. Materiales y Métodos.....	32
3.1 Lugar de ejecución.....	32
3.2 Población y Muestra	33
3.3 Aspectos éticos	35
3.4 Tipo de estudio	35
3.5 Hipótesis	36
3.6 Variables.....	36
3.7 Operacionalización de variables	37
3.8 Recolección de datos	39
3.9 Procesamiento y evaluación de datos	39
Capítulo IV. Resultados y Discusión.....	39

4.1	Resultados.....	39
4.2	Discusión	48
	Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones.....	53
	Referencias	55
	Anexos.....	60

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación del recién nacido de acuerdo al peso al nacer, distribuido en percentiles en relación a su edad gestacional.	20
Tabla 2. Clasificación del recién nacido de acuerdo a la edad gestacional.	20
Tabla 3. Clasificación del recién nacido en cuanto al peso al nacer en gramos.	21
Tabla 4. Clasificación de los recién nacidos prematuros por edad gestacional.	21
Tabla 5. Recomendaciones para la oxigenoterapia en RNPT.	27
Tabla 6. Edad gestacional al nacer y primera evaluación de fondo de ojo.	29
Tabla 7. Zonas de afectación por la retinopatía de la prematuridad.	30
Tabla 8. Clasificación de la retinopatía de la prematuridad por estadios.	30
Tabla 9. Operacionalización de variables.	37
Tabla 10. Características generales de los neonatos prematuros incluidos en el estudio.	42
Tabla 11. Clasificación de la retinopatía en los neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unanue por estadios y zonas de afectación.	43
Tabla 12. Análisis bivariado de los factores de riesgo asociados a la retinopatía en neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unanue.	45

Índice de Figuras

Figura 1. Zonas de afectación de la retina en ROP (12).....	30
Figura 2. Estadio de ROP (42).....	31
Figura 3. Mapa de Lima Este (46).....	33
Figura 4. Diagrama de la detección de ROP y población incluida en el estudio.....	40
Figura 5. Afectación ocular de ROP por zonas	41

Índice de Anexos

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.....60

Lista de Abreviaturas

ROP: Retinopatía de la Prematuridad

RN: Recién Nacido

RNAT: Recién Nacido a Término

RNPT: Recién Nacido Pre-Término

CPN: Control Pre-Natal

BPN: Bajo Peso al Nacer

MBPN: Muy Bajo Peso al Nacer

EBPN: Extremadamente Bajo Peso al Nacer

OMS: Organización Mundial de la Salud

EMH: Enfermedad de Membrana Hialina

TTRN: Taquipnea Transitoria del Recién Nacido

VM: Ventilación Mecánica

PCA: Persistencia del Conducto Arterioso

DBP: Displasia Broncopulmonar

HIV: Hemorragia Intraventricular

Resumen

INTRODUCCIÓN: La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa de la retina llegando a ser la principal causa de ceguera en niños a nivel mundial. El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo neonatales asociados a ROP en los neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU).

MÉTODOS: Estudio analítico retrospectivo de casos y controles, se realizó en 216 prematuros (72 casos y 144 controles) quienes fueron evaluados para ROP desde enero del 2016 a diciembre del 2018 en el HNHU.

RESULTADOS: De los 72 (33.3%) recién nacidos prematuros (RNPT) con ROP, la media de edad gestacional fue de $32,4 \pm 2,6$ semanas y la media del peso al nacer fue de $1820,2 \pm 1137,8$ g. En el análisis bivariado se evidenció que la menor edad gestacional, muy bajo peso al nacer, anemia, sepsis, hemorragia intraventricular, oxigenoterapia, enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar, ventilación mecánica, parto vaginal y la persistencia del ductus arterioso fueron factores de riesgo asociados al desarrollo de ROP ($OR > 1$, $p < 0,05$).

CONCLUSIÓN: En nuestra población estudiada los factores con mayor riesgo de ROP fueron la hemorragia intraventricular y la sepsis neonatal, evidenciándose 15,4 y 15,0 veces mayor riesgo de desarrollar ROP en RNPT respectivamente; mientras que la lactancia materna exclusiva y TTRN demostraron ser factores protectores.

Palabras Clave: Retinopatía de la prematuridad, factores de riesgo, neonatos, bajo peso al nacer, parto prematuro.

Abstract

BACKGROUND: Retinopathy of prematurity (ROP) is a retinal vasoproliferative disease and is a leading cause of childhood blindness around the world. The main aim of the current research was to determine the risk factors of ROP in preterm neonates in the Hipólito Unanue National Hospital.

METHODS: A retrospective case-control study was performed on 216 premature newborns (72 cases and 144 controls) who were screened for ROP from January 2016 to December 2018 in the Hipólito Unanue National Hospital.

RESULTS: Of the 72 premature infants with ROP, the mean gestational age (GA) was $32,4 \pm 2,6$ weeks and the mean birth weight (BW) was $1820,2 \pm 1137,8$ g. In the bivariate analysis, a lower GA, lighter BW, anemia, sepsis, intraventricular haemorrhage, supplementary oxygen use, hyaline membrane disease, bronchopulmonary dysplasia, mechanical ventilation, vaginal delivery and patent ductus arteriosus were found to be associated with ROP (OR>1, p<0,001).

CONCLUSIONS: In our study population the factors with the highest risk of ROP were intraventricular hemorrhage and neonatal sepsis, showing 15.4 and 15.0 times greater risk of developing ROP in premature newborns respectively, whereas exclusive breastfeeding and transient tachypnea of the newborn were protective factors.

Key words: Retinopathy of prematurity, risk factors, preterm infants, lower birth weight, preterm delivery.

Capítulo I. El problema

1.1. Identificación del Problema

La Retinopatía de la Prematuridad (ROP) es una enfermedad proliferativa caracterizada por un desarrollo vascular anormal de los vasos de la retina que afecta a los recién nacidos prematuros, llegando a ser la principal causa de ceguera en niños a nivel mundial. (1) (2) (3) Se conoce que la incidencia de nacimientos prematuros a nivel mundial es de aproximadamente 15 millones por año, teniendo en cuenta que la incidencia de nacimientos prematuros se ha incrementado, así como las técnicas avanzadas para el cuidado neonatal que aseguren la supervivencia neonatal. Los recién nacidos prematuros tienen mayor riesgo de llegar a desarrollar esta retinopatía y sus complicaciones, como la ceguera. (4)(5)

Múltiples investigaciones sobre los factores que incrementan el riesgo de la Retinopatía de la Prematuridad demuestran que es multifactorial. Entre los factores de riesgo neonatales estudiados se encuentra la edad gestacional, el bajo peso al nacer, oxigenoterapia, ventilación mecánica prolongada, puntuación APGAR, síndrome de distrés respiratorio, sepsis neonatal, anemia, hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, entre otros. (1) (5) (6)

Se estima que cada año, aproximadamente 170 000 neonatos prematuros en todo el mundo desarrollan algún grado de ROP, llegando a desarrollar incapacidad visual severa o ceguera 20 000 (11,76 %), de los cuales el 10 % nació en América Latina y el Caribe. (7) Según el estudio longitudinal realizado en América Latina, desde el 2000 al 2010, se estableció la prevalencia de Retinopatía de la Prematuridad con un rango de 6.6 % a 82 % en cualquier estadio, y de 1.2 % a 25 % en estadios severos de ROP. (8)

En Perú, en el año 2012, en un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Regional Las Mercedes de Chiclayo, en el que se incluyó a 353 neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas, se logró determinar que la prevalencia de retinopatía de la prematuridad para dicha población fue del 22 %. (10) Ya en el 2016, Chafloque y colaboradores evidenciaron una prevalencia de retinopatía de la prematuridad de 29.3 % en neonatos prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, de los cuales el 42.3 % de ellos eran hijos de madres con preeclampsia. (9)

1.2. Justificación

La discapacidad visual es un problema de salud pública mundial, ya que afecta las oportunidades económicas y educativas, reduce la calidad de vida y aumenta el riesgo de muerte. Existen a nivel mundial aproximadamente 36 millones de personas ciegas, 217 millones con deficiencias visuales moderadas o graves, y 188 millones con discapacidades visuales leves (10). Según la OMS, aproximadamente el 80 % de todos los casos de visión deficiente a nivel mundial se consideran prevenibles o curables, viviendo el 90 % de estas personas en países en desarrollo. Entre las causas más importantes de estas discapacidades encontramos a la diabetes mellitus, tabaquismo, partos prematuros (ROP), rubéola o avitaminosis A (11), siendo el motivo de nuestra investigación la retinopatía del prematuro (ROP), con aproximadamente 0,21 % de ceguera infantil a nivel mundial. (12)

La ROP es de naturaleza generalmente predecible y de progresión secuencial. Por otro lado, se ha comprobado que mediante un tratamiento oportuno se puede reducir el riesgo de pérdida visual; asimismo, la atención eficaz con exámenes retinianos, cuidadosamente programados para identificar la ROP, permitirá un tratamiento a tiempo. Es por eso que los pediatras y otros proveedores de atención

primaria que atienden al recién nacido prematuro deben conocer los factores de riesgo, ya que un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la ROP puede llevar a la ceguera permanente. (13)

Al determinar cuáles son los factores de riesgo más relacionados con esta retinopatía se podrían implementar estrategias de prevención, tanto prenatales como posnatales (control y seguimiento de los neonatos prematuros, diagnóstico y tratamiento oportuno), logrando así evitar la ceguera.

1.3. Presuposición Filosófica

La investigación a realizar nos llama a la reflexión acerca del cuidado de la madre durante la gestación. En los hechos históricos de la antigua Judea, registrados bíblicamente en el libro de Jueces del Antiguo Testamento, se presenta el caso de la madre de Sansón, quien recibió instrucciones exactas sobre cómo llevar una gestación adecuada y saludable para poder engendrar al que llegaría a ser el salvador de Israel, asediado por los filisteos. Las instrucciones del ángel fueron claras: “Ahora, pues, no bebas vino ni sidra, ni comas cosa inmunda” (Jueces 13:4). (14)

La madre debía cuidarse de no contaminar su cuerpo con ninguna bebida embriagante. Por providencia directa de Dios debían protegerse la salud y el carácter de este niño mediante los hábitos de temperancia de la madre desde el momento de su concepción. (15)

Cada mujer que desee concebir debería tener una preparación no solo desde el inicio de la gestación, sino desde antes para formar y preparar un ambiente adecuado para el óptimo desarrollo del nuevo ser y así evitar complicaciones como la retinopatía de la prematuridad.

1.4. Objetivos

1.4.1 Objetivo General

- Determinar los factores de riesgo neonatales asociados a retinopatía de la prematuridad en los neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Establecer las características clínicas y epidemiológicas de los recién nacidos prematuros con retinopatía de la prematuridad.

Capítulo II. Revisión de la literatura/ Marco Teórico

2.1 Revisión de la literatura

2.1.1 Antecedentes Internacionales

- En Brasilia, Moraes *et al.* (2018), en un estudio de cohortes titulado “Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: a retrospective cohort study”, determinaron una incidencia de ROP del 33.9 % en neonatos prematuros que se hallaban hospitalizados en unidades de cuidados intensivos durante el periodo de marzo del 2005 a agosto del 2015. Asimismo, se pudo evidenciar los factores de riesgo asociados a ROP en cualquier estadio, como el extremo bajo peso al nacer (<1000g), el síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular y baja edad gestacional.
(6)
- Respecto al uso de la oxigenoterapia, Jin Kim *et al.* (2017), en el artículo publicado “Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their

Clinical Significance”, realizaron una revisión sistemática donde demostraron que el oxígeno suplementario a un $\text{FiO}_2 > 50\%$ incrementa 4 veces el riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad. (4)

- Gordon *et al.* (2016) “Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population”, buscaron establecer la incidencia y factores de riesgo de 513 neonatos prematuros hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Se pudo estimar que la incidencia de ROP fue de 18.5 %; además, el bajo peso al nacer, la prematuridad y la hemorragia intraventricular demostraron mayor significancia ($p < 0.05$) para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad. (11)
- Zamorano *et al.* (2012), en su estudio de casos y controles titulado “Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes”, en recién nacidos con edad gestacional menor a 32 semanas y peso al nacer ≤ 1500 gramos, concluyeron que los factores de riesgo de mayor significancia para el desarrollo de ROP fueron la edad gestacional inferior a 28 semanas y el peso al nacer ≤ 1000 gramos. (16)

2.1.2 Antecedentes Nacionales

- Chafloque A. (2016) “La preeclampsia y su relación con la retinopatía de la prematuridad en recién nacidos de muy bajo peso en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2013-2014”, realizó un estudio longitudinal de casos y controles en el cual incluyó a prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 gramos) desde el 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014.

Posteriormente los separó en grupos de acuerdo al antecedente materno de la preeclampsia, logrando así concluir que dicho antecedente no es un factor de riesgo para desarrollar ROP, pero que sí es un factor de riesgo en cuanto a la severidad de esta patología. (9)

- Gutiérrez *et al.* (2012) “Prevalencia de la Retinopatía de la Prematuridad en el Hospital Regional Docente "Las Mercedes" de Chiclayo durante los años 2007-2009, Lambayeque”, desarrolló un estudio retrospectivo en el cual evaluaron a recién nacidos prematuros menores de 32 semanas, en quienes se evidenció algún grado de ROP en 22 % de ellos, de los cuales el 93 % manifestaron distrés respiratorio y el 64.4 % tuvo un peso al nacer <1500 gramos. (17)
- Caballero L. (2012) realizó la investigación titulada “Factores de riesgo asociado a retinopatía del prematuro en altura, Hospital Regional del Cusco, 2012”, de tipo casos y controles con una población total de 114 neonatos, de los cuales 57 fueron casos y 57 los controles. Se pudo evidenciar que existe mayor asociación entre la edad gestacional menor de 32 semanas, el peso al nacer <1500 gramos, la fototerapia, la exposición al ventilador mecánico por >24 horas, el uso de oxigenoterapia por cánula binasal mayor a 5 días y la saturación de oxígeno >50%, siendo este último el principal factor de riesgo asociado a ROP. (18)
- Turkowsky *et al.* (2007), en su estudio titulado “Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and its evolution in the population of preterm very low birth weight survivors at the “Instituto Especializado Materno Perinatal of Lima”, que incluyó a 136 neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer (<1500g) y que pudo encontrar una incidencia de ROP del 70.5 %. Además,

se demostró que los pacientes con edad gestacional <31 semanas tienen una probabilidad de 2.7 veces más de desarrollar ROP. (19)

2.2 Marco Teórico

2.2.1 Definiciones Operacionales

2.2.1.1 Recién Nacido (RN)

Se define como recién nacido a todo neonato durante sus primeros 28 días de vida; los cuales son de vital importancia por el alto riesgo de mortalidad durante esta etapa. Por lo tanto se les debe brindar especial atención y cuidado basados en una adecuada alimentación para incrementar la supervivencia de los recién nacidos.(20)

Clasificación del recién nacido

Tabla 1. Clasificación por percentiles de acuerdo a edad gestacional. (21)

Clasificación	Percentil
Pequeño para la EG (PEG)	<P10 de acuerdo al peso determinado para su EG.
Adecuado para la EG (AEG)	>P10 y <P90 de acuerdo al peso determinado para su EG.
Grande para la EG (GEG)	>P90 de acuerdo al peso determinado para su EG.

Edad Gestacional: Periodo de tiempo considerado desde la fecha de última menstruación hasta el momento del nacimiento. Se cuantifican en semanas; por lo cual se clasifican de la siguiente manera:

Tabla 2. Clasificación del recién nacido de acuerdo a la edad gestacional. (21)

Clasificación	Semanas de gestación
Recién nacido inmaduro	21 semanas a 27 semanas
Recién nacido pre-término	28 a < de 37 semanas
Recién nacido a término	37 semanas a 41 semanas
Recién nacido pos-término	42 semanas o más

De acuerdo al peso al nacer:

Tabla 3. Clasificación del recién nacido en cuanto al peso al nacer en gramos. (22)

Clasificación	Peso
Macrosómico	> 4000 g
Peso Normal	2500 a 3999 g
Bajo Peso	< 2500 y >1500 g
Muy Bajo Peso	< 1500 g
Extremado Bajo Peso	<1000 g

2.2.1.2 Recién Nacido Prematuro

Se considera recién nacido prematuro a todo neonato que al momento del nacimiento no ha completado las 37 semanas de edad gestacional. Las complicaciones desencadenadas por el parto prematuro son la principal causa de muerte en los niños <5 años. Así mismo los prematuros se clasifican de acuerdo a la edad gestacional al nacer en:(23)

Tabla 4. Clasificación de los recién nacidos prematuros por edad gestacional. (23)

Clasificación	Semanas
Prematuros tardíos	34 a 36 6/7semanas
Prematuros moderados	32 a 33 6/7semanas
Muy prematuros	28 a 31 6/7 semanas
Prematuros extremos	menor o igual a 27 6/7 semanas

2.2.2 Retinopatía de la Prematuridad

2.2.2.1 Definición

Es una enfermedad retiniana vasoproliferativa, que ocurre por alteración de la vasculogénesis conllevando a una vasoconstricción y obliteración del lecho capilar. A esto le sigue una falla en la perfusión e hipoxia local, la cual induce a la neovascularización, es decir, formación de tejido fibrovascular proliferativo extrarretiniano, que en etapas avanzadas se extiende al humor vítreo, lo cual lleva a hemorragias,

exudación, tracción sobre la retina y finalmente al desprendimiento de esta y, por consiguiente, a la ceguera. La etiología de la ROP es multifactorial, su incidencia aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional. Aproximadamente el 65 % de los recién nacidos menores de 1250 g y el 80 % de los menores de 1000 g desarrollan algún grado de ROP. (24)

Mecanismos celulares y moleculares de la vascularización retiniana humana (25)

Existen dos mecanismos para la vascularización de la retina humana: la vasculogénesis y la angiogénesis.

La vasculogénesis es la formación de vasos sanguíneos mediante la agregación de células precursoras endoteliales detectables en la retina humana antes de las 12 semanas de edad gestacional. Esta vascularización inicia en la región proximal de la cabeza del nervio óptico, donde comienza a unirse en la superficie interna de la retina detrás de las células fusiformes y avanza hacia la retina periférica aproximadamente a las 14-15 semanas de edad gestacional. Es así como se forma el lecho vascular primordial alrededor de la cabeza del nervio óptico y se expande en cuatro lóbulos (vasos primordiales que se extienden en dirección temporal y superior; estos finalmente se curvan alrededor de la incipiente fovea, dejando esta área avascular hasta las 25 semanas de edad gestacional). Estos lóbulos darán origen en el futuro a cuatro pares de venas en la retina adulta. Toda esta formación de los vasos retinianos por vasculogénesis parece estar completa a las 21 semanas de edad gestacional. Los vasos formados por la vasculogénesis

son insuficientes para cubrir las demandas metabólicas de la retina posterior, por lo que se da paso a la angiogénesis.

La angiogénesis es la formación de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes mediante la migración y proliferación de células endoteliales. El crecimiento angiogénico es impulsado por la maduración neuronal. A partir de la región que rodea a la fovea, los vasos superficiales comienzan a brotar y crecer desde el plexo superficial de la retina hacia la capa nuclear interna. Estos vasos se ramifican en la unión de las capas internas nuclear y plexiforme exterior. Toda esta etapa coincide con el período de apertura del ojo a las 25-26 semanas de edad gestacional.

El crecimiento de los capilares que descienden del plexo superficial para formar el lecho vascular profundo no está precedido por células precursoras vasculares o células precursoras de astrocitos (APC). Más bien, la expresión de VEGF en esta región está asociada con el soma de las células de Müller, lo que sugiere que estas células son la fuente del VEGF que estimula y guía el crecimiento de las células endoteliales en el plexo vascular externo. A diferencia del plexo interno, la formación del plexo externo comienza en la fovea y se centra en ella, mientras que la propia fovea sigue siendo avascular. La formación del plexo externo corresponde con el patrón de maduración de la retina neuronal, lo que sugiere que el aumento de la demanda metabólica de las neuronas activas produce una "hipoxia fisiológica" local para inducir el crecimiento de vasos en estos tejidos. Tener en cuenta que los niveles "fisiológicos" de hipoxia no dañan el tejido circundante, pero son suficientes para

indicar la necesidad de un aumento de oxígeno y otras necesidades metabólicas. Esta progresión de la vasculatura en los plexos vasculares superficiales y profundos en el desarrollo fetal (25 semanas de EG) ha terminado a las 40 semanas de edad gestacional.

2.2.2.2 Fisiopatología

En el ser humano, la mayor parte del desarrollo de la vasculatura retiniana se completa al nacer, pero en los recién nacidos prematuros, las influencias externas (como el aumento de las concentraciones de oxígeno) o internas (como los cambios metabólicos) pueden alterar el desarrollo de la vasculatura retiniana y llevar a la ROP. (26)

En los recién nacidos prematuros el crecimiento vascular retiniano desarrollado en la vida intrauterina comienza a disminuir y se acompaña de la regresión de estos vasos, siendo una de las hipótesis de este proceso la hiperoxia relativa del ambiente extrauterino, así como el oxígeno suplementario administrado a los recién nacidos prematuros. En el útero, la sangre del feto solo tiene una SO_2 del 70%, en comparación con el 100 % de los recién nacidos a término en el aire ambiente. La PaO_2 normal en el útero es de 30 mm Hg, mientras que el aire normal de la sala de respiración del lactante tendrá una PaO_2 de 60–100 mm Hg. A medida que el niño madura, la retina no vascularizada se vuelve cada vez más activa metabólicamente y, en ausencia de un sistema vascular adecuado, conduce a la hipoxia tisular. (27)

Clásicamente, la ROP se define en dos fases: la primera comienza con la interrupción del desarrollo normal de la retina en el momento del

parto prematuro, acompañada por una reducción repentina en el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y VEGF. Se encontró que IGF-1 era significativamente menor en los recién nacidos que desarrollaron ROP que en aquellos que no lo hicieron, lo que sugiere que la administración de IGF-1 en la primera etapa de ROP podría inhibir la progresión a la segunda etapa; la segunda fase de ROP comienza de 32 a 34 semanas de edad y se caracteriza por un aumento de la hipoxia de la retina avascularizada. La obliteración vascular que se produce secundaria a la estimulación hipóxica regula al alza el VEGF y la eritropoyetina, y estimula la neovascularización. Además, el IGF-1 regula la neovascularización en esta etapa al actuar como un factor de amplificación para el VEGF. La progresión de la fase avascular a la proliferativa se atribuye a la brecha entre la circulación capilar insuficiente y el aumento de las demandas metabólicas de la retina en desarrollo. La neovascularización puede retroceder si se administra una oxigenación adecuada. La neovascularización y la fibrosis cicatricial secundaria son responsables del desprendimiento de retina y la ceguera asociada. (28)

2.2.2.3 Factores de riesgo neonatales

- **Patologías respiratorias: Enfermedad de Membrana Hialina/ Taquipnea Transitoria del recién nacido**

Dentro de estas patologías la neumonía, la displasia broncopulmonar y la enfermedad de membrana hialina ponen en riesgo al recién nacido

prematureo de desarrollar ROP. (7) La enfermedad de membrana hialina (EMH) es una enfermedad pulmonar aguda en recién nacidos prematuros causada por cantidades inadecuadas de surfactante, teniendo como complicaciones tardías a la displasia broncopulmonar y la ROP, que generalmente ocurren en lactantes que pesan menos de 1500 g y se mantuvieron en una respiración mecánica durante más de 6 días. (29)

Respecto a la displasia broncopulmonar y la retinopatía del prematuro, los estudios sugieren que existen vías moleculares comunes entre una enfermedad y la otra, lo cual nos puede conllevar a buscar ambas patologías. (30)

- **Oxigenoterapia**

Los primeros casos de ROP fueron reportados en 1940-1950, siendo el resultado del uso de oxígeno suplementario sin supervisión. (31)

Asimismo, el avance en el cuidado neonatal con el uso, no solo de cánula binasal, sino también con el uso de ventilación mecánica prolongada, ha sido relacionado con el incremento de la incidencia de ROP. (32) Por ello, en nuestro país, en la Norma Técnica RM N.º 707-2010/MINSA, elaborada para la prevención de ROP, se establecen las recomendaciones para la oxigenoterapia en los neonatos prematuros. (Tabla 5)

Tabla 5. Recomendaciones para la oxigenoterapia en RNPT (33)

Peso al Nacer	Edad Gestacional	Saturación de Oxígeno	Alarma del Pulsoxímetro
≤1200 gramos	≤32 semanas	88 % - 92 %	85 % - 93 %
>1200 gramos	>32 semanas	88 % - 94 %	85 % - 95 %

- **Gasométricos: hipercapnia, hipocapnia, acidosis o alcalosis metabólica (34) (35)**

Además de la hiperoxia, la acidosis también es un factor de alto riesgo para la ROP. Hay muchos métodos que pueden causar acidosis e inducir la neovascularización retiniana en ratas neonatales.

- **Factores hematológicos: transfusiones, exanguíneo transfusión total o parcial y anemia (36)**

El reemplazo de HbF por HbA durante la transfusión puede promover el desarrollo de ROP al aumentar rápidamente la disponibilidad de oxígeno en la retina. Por el contrario, mantener un porcentaje de HbF más alto puede ser un factor protector contra la ROP.

- **Patologías cardíacas: Persistencia de conducto arterioso (37)**

En los neonatos con persistencia del conducto arterioso se evidenciará una disminución de la perfusión sistémica conllevando a hipoxia en la retina; siendo éste el desencadenante de la angiogénesis incrementando el riesgo de desarrollar ROP.

- **Patologías intestinales: enterocolitis necrotizante (38)**

Según la limitada evidencia actual en los recién nacidos muy prematuros, la alimentación con leche humana juega un papel protector en la prevención de ROP en cualquier etapa y ROP grave.

- **Infecciosos: Sepsis Neonatal (39)**

Es una hipótesis biológicamente plausible que la respuesta inflamatoria fetal inducida por corioamnionitis pueda influir en el desarrollo de la retina fetal. Se ha sugerido que en la etiología de la ROP están involucrados múltiples ataques de infección e inflamación prenatal y posnatal.

2.2.2.4 Diagnóstico

Consiste en el tamizaje sugerido en la Norma Técnica RM N.º 707-2010/MINSA, elaborada para la prevención de ROP. Este tamizaje se debe realizar a la totalidad de recién nacidos prematuros: evaluación de fondo de ojo para detectar a tiempo las manifestaciones de ROP. Este examen es conocido como oftalmoscopia indirecta.

Las evaluaciones se harán de acuerdo a la edad gestacional del neonato al momento de nacer. A continuación se muestra la edad gestacional corregida (EGC) en la que se debe realizar la oftalmoscopia indirecta. (Tabla 6)

Tabla 6. Edad gestacional al nacer y primera evaluación de fondo de ojo (40)

EG al nacer	Primera Evaluación de Fondo de Ojo
24	31 semanas EGC
25	31 semanas EGC
26	31 semanas EGC
27	31 semanas EGC
28	32 semanas EGC
29	33 semanas EGC
30	34 semanas EGC
31	35 semanas EGC
32	35 semanas EGC
33	35 semanas EGC
34	35 semanas EGC
35	35 semanas EGC
>35 o <37	1. ^a semana de nacido o antes del alta (lo que ocurra primero)

Las evaluaciones serán continuas con una frecuencia de 1-2 semanas. Cada una de ellas es realizada por un oftalmólogo hasta constatar que la retina se encuentre completamente desarrollada/madura.

De acuerdo a la evaluación realizada por el oftalmólogo se utilizará la clasificación internacional que lo divide por zonas y estadios: (41)

Tabla 7. Zonas de afectación por la retinopatía de la prematuridad. (12) (41)

Zonas	Descripción
Zona I	Es el círculo concéntrico a la papila que tiene como radio dos veces la distancia desde el centro del nervio óptico hacia la mácula.
Zona II	Área retinal que nace desde el borde de la zona I y se extiende hacia la zona nasal.
Zona III	Zona residual de la retina anterior. Se ubica en la zona temporal.

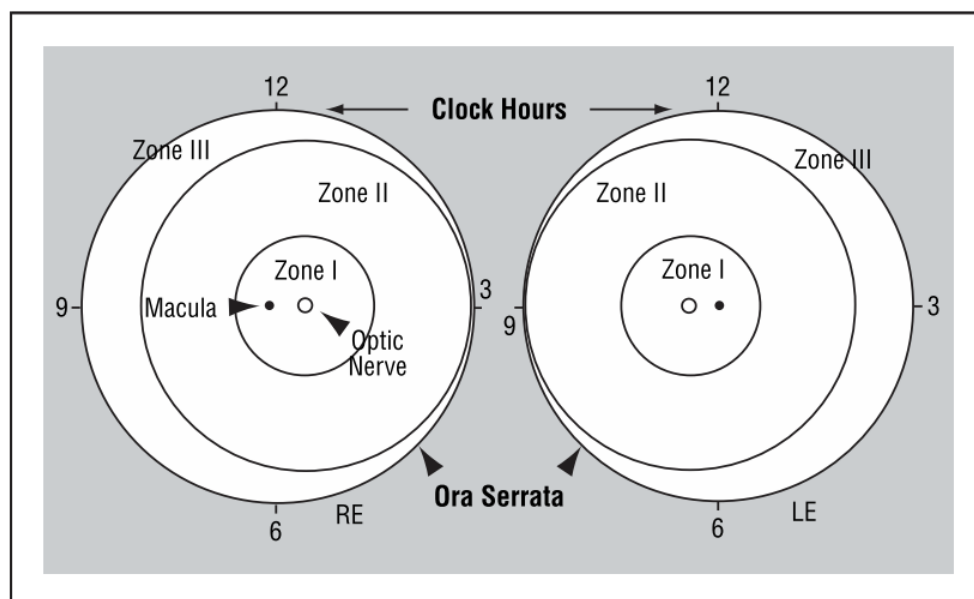


Figura 1. Zonas de afectación de la retina en ROP (12)

Tabla 8. Clasificación de la retinopatía de la prematuridad por estadios. (27) (41)

Estadios	Descripción
Estadio 1	Línea de demarcación fina, de coloración blanquecina que separa la retina anterior (vascularizada) de la posterior (avascular).
Estadio 2	Formación de la cresta en la línea de demarcación la cual se torna en color rosado por el crecimiento de los vasos en la cresta.
Estadio 3	Se aprecia la proliferación fibrovascular extrarretinal. Se puede clasificar en leve, moderado o grave.
Estadio 4	Desprendimiento parcial de la retina. Se divide en 4A extrafoveal y 4B foveal.
Estadio 5	Total desprendimiento de la retina.

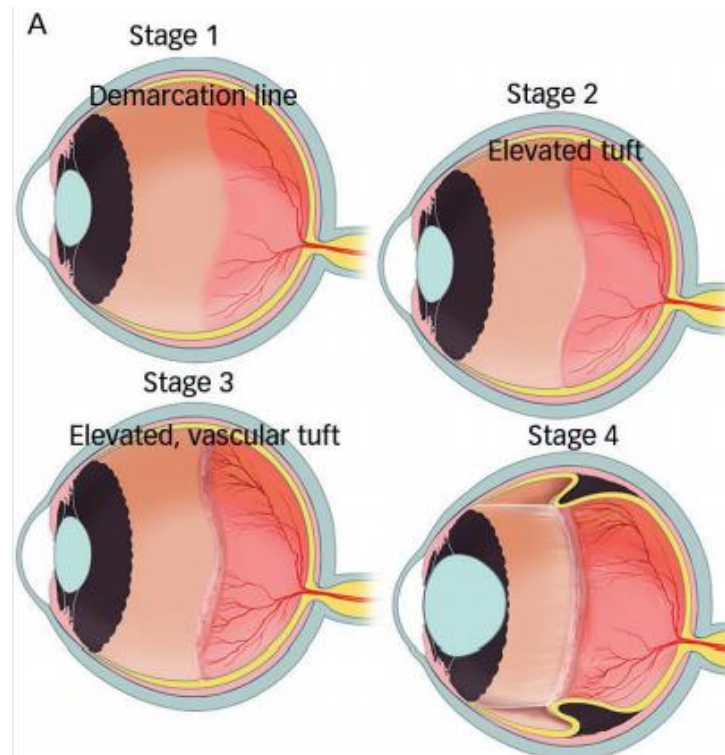


Figura 2. Estadio de ROP (42)

2.2.2.5 Tratamiento

El propósito del tratamiento de la ROP es evitar el desprendimiento de la retina y la ceguera. Los resultados son mejores cuanto antes se inicie el mismo, y se debe realizar antes de las 48 h si la ROP es agresiva. En el resto de los pacientes convendría realizar la intervención dentro de las 72 h tras el diagnóstico. (43)

Los criterios de inicio de tratamiento de la ROP son los siguientes:

- Cualquier estadio de ROP con enfermedad plus en zona I.
- Estadio 3 sin enfermedad plus en zona I.
- Estadio 2 o 3 con enfermedad plus en zona II. (44)

El tratamiento de la ROP consiste en una ablación de la retina periférica avascular realizada mediante 2 técnicas:

- Crioterapia: Se realiza una quemadura en la retina mediante frío aplicado a través de la esclera. Debe reservarse para casos urgentes de ROP agresiva que requiera tratamiento inmediato y no se disponga de láser diodo transpupilar. (45) El tratamiento de ambos ojos generalmente toma entre 45-90 minutos. (46)

Complicaciones potenciales:

- Sistémicas: Son comunes la apnea, bradicardia y desaturación. Estas complicaciones pueden ocurrir durante los primeros 3 días después del tratamiento y pueden requerir de ventilación mecánica.
 - Oculares: Hematoma subconjuntival, edema de párpados, laceración conjuntival y hemorragia vítrea. (46)
- Laserterapia: Fotocoagulación en la retina a través de la aplicación de un láser diodo. Es el procedimiento de elección, ya que es menos invasivo y traumático y provoca menos malestar en el recién nacido. (46)

Complicaciones: Como resultado directo de la laserterapia se puede desarrollar catarata en 1-2 % de los pacientes.

Capítulo III. Materiales y Métodos

3.1 Lugar de ejecución

“Hospital Nacional Hipólito Unanue”

Ubicado en Av. César Vallejo 1360, El Agustino. Es un órgano desconcentrado de la Dirección de Salud IV Lima Este del Ministerio de Salud, de nivel III-1,

encargado de la atención especializada, prevención y disminución de riesgos, formación y especialización de los recursos humanos, así como docencia e investigación. Su atención abarca a toda la población de Lima Este. (47)



Figura 3. Mapa de Lima Este (46)

3.2 Población y Muestra

Se consideró a los neonatos prematuros nacidos entre enero del 2016 y diciembre del 2018 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

- Casos: Todo recién nacido prematuro con ROP que cumpla con los criterios de inclusión.
- Control: Recién nacido prematuro que no desarrolló ROP que cumpla con los criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio a los recién nacidos prematuros con ROP durante el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2018 para los casos. Y para los controles se consideró la relación de 2:1 de manera aleatorizada y estratificada por año.

3.2.1 Criterios de inclusión

✓ Del caso

- RNPT con historia clínica completa del paciente.
- RNPT con edad gestacional <37 semanas obtenido por el método de Capurro.
- RNPT con peso al nacer <2500 g.
- RNPT con evaluación por el especialista en oftalmología con diagnóstico de algún grado de ROP.

✓ Del control

- RNPT con historia clínica completa del paciente.
- RNPT con edad gestacional <37 semanas obtenido por el método de Capurro.
- RNPT con peso al nacer <2500 g.
- RNPT con evaluación por el especialista en oftalmología sin evidencia de ROP.

3.2.2 Criterios de exclusión

✓ Del caso

- RNPT con historia clínica incompleta.
- RNPT con edad gestacional >37 semanas.
- RNPT con peso al nacer >2500 g.
- RNPT con malformaciones congénitas.
- RNPT que falleció previo a cumplir un mes de vida.
- RNPT que fue referido a otro hospital sin diagnóstico de ROP.
- RNPT de embarazo múltiple.

✓ Del control

- RNPT con historia clínica incompleta.
- RNPT con edad gestacional >37 semanas.
- RNPT con peso al nacer >2500 g.
- RNPT con malformaciones congénitas.
- RNPT que no cuente con evaluación por el especialista en oftalmología.
- RNPT que falleció previo a cumplir un mes de vida.
- RNPT que fue referido a otro hospital sin diagnóstico de ROP.
- RNPT de embarazo múltiple.

3.3 Aspectos éticos

Se solicitó la aprobación del comité de ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue para la revisión de historias clínicas de los neonatos incluidos en el estudio.

El registro de datos se realizó de manera anónima respetando los principios de privacidad y confidencialidad encontrados en la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)”, la cual fue corroborada en la 64.^a Asamblea General realizada en Brasil en el año 2013. (48) Asimismo, se registró los datos de los neonatos incluidos en el estudio con su número de historia clínica, manteniendo la confidencialidad requerida.

3.4 Tipo de estudio

Este fue un estudio analítico de casos y controles, transversal.

3.5 Hipótesis

- Hipótesis 1: Existe una relación directa entre los factores de riesgo y la Retinopatía de la Prematuridad.
- Hipótesis 0: No existe relación entre los factores de riesgo y la Retinopatía de la Prematuridad.

3.6 Variables

- Retinopatía de la Prematuridad
 - ✓ Estadios: 1, 2, 3, 4, 5
 - ✓ Zonas: I, II, III
- Factores de Riesgo Neonatales
 - ✓ Edad gestacional
 - ✓ Peso al nacer
 - ✓ Oxigenoterapia
 - Fase I: Cánula binasal y casco cefálico
 - Fase II: CPAP
 - Fase III: Ventilación mecánica
 - ✓ Distrés Respiratorio
 - Enfermedad de membrana hialina
 - Taquipnea transitoria del RN
 - ✓ Enterocolitis necrotizante
 - ✓ Persistencia del ductus arterioso
 - ✓ Sepsis neonatal
 - ✓ Hemorragia intraventricular
 - ✓ Lactancia materna

- ✓ Anemia
- ✓ Tipo de parto

3.7 Operacionalización de variables

Tabla 9. Operacionalización de variables

Variable	Dimensiones de la Variable	Definición Conceptual	Escala de Medición	Categoría	Valores
Retinopatía de la Prematuridad	Retinopatía de la Prematuridad	Diagnóstico por Oftalmoscopia	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 1 • Estadio 2 • Estadio 3 • Estadio 4 • Estadio 5 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 • 4
	Zonas de afectación por ROP		Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Zona I • Zona II • Zona III 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2
Factores de Riesgo	Edad gestacional	Tiempo en semanas desde el primer día de la última menstruación hasta el parto	Razón	<ul style="list-style-type: none"> • >32 semanas EG • <32 semanas EG 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Género	Sexo del neonato	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Peso al nacer	Peso en gramos al nacer	Razón	<ul style="list-style-type: none"> • >1500 g • <1500 g 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Trastornos hematológicos	Hemoglobina por debajo de su valor normal de acuerdo a EG	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No: Hb 13,5-19g/dl • Anemia: Hb <13,5g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Sepsis neonatal	Infección adquirida en los 28 días posteriores al parto	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No: Hemocultivo negativo • Sí: Hemocultivo positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1

	Distrés respiratorio	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No • Enfermedad de la membrana hialina • Taquipnea transitoria del RN • Displasia Bronco Pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2
	Enterocolitis necrotizante	Muerte de tejido intestinal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No • Sí 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Persistencia del conducto arterioso	Falla del cierre del conducto arterioso	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No • Sí 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Hemorragia intraventricular	Complicación de la hemorragia de la matriz germinal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No • Sí 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Lactancia materna	Alimentación del neonato	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Lactancia materna exclusiva • Lactancia mixta 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2
		Administración de oxígeno al RN prematuro	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • No • Sí 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Oxigenoterapia	Fases de la oxigenoterapia	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Fase I: Cánula binasal y Casco cefálico. • Fase II: CPAP nasal • Fase III: ventilación mecánica 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2
		Saturación de oxígeno del RNPT	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • 88 – 94 % • > 94 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
	Tipo de parto	Vía de nacimiento del RNPT	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal • Cesárea 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1

3.8 Recolección de datos

Se extrajo la información de las historias clínicas de todos los pacientes prematuros nacidos entre enero del 2016 y diciembre del 2018, utilizando la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

3.9 Procesamiento y evaluación de datos

Para determinar el riesgo de cada uno de los factores se realizó el análisis con la medida estadística Odds Ratio, donde el valor >1 nos demuestra relación como factor de riesgo y el valor <1 como efecto protector.

En el análisis de asociación se empleó χ^2 (chi cuadrado) con la finalidad de obtener un resultado de $p<0.05$, indicando de esta manera la asociación esperada con los factores de riesgo estudiados. Los datos se procesaron con el software SPSS Statisticss versión 24.

Capítulo IV. Resultados y Discusión

4.1 Resultados

Durante el periodo de investigación se logró estudiar a 300 recién nacidos prematuros, de los cuales 46 (15 %) fueron producto de embarazos múltiples, 12 (4 %) no sobrevivieron al primer mes de vida, por lo que no se pudo completar el examen oftalmológico para ROP; asimismo, 4 (1,3 %) presentaron malformaciones congénitas y 22 (7.3 %) no contaban con datos completos. Estos 84 (28 %) casos fueron excluidos, quedando con una población de 216 neonatos prematuros. (Fig. 4)

Demográficos

De los 216 neonatos incluidos en el estudio 94 (43.5 %) fueron del sexo femenino y 122 (56.5 %) del sexo masculino. La media de edad gestacional fue de $32,4 \pm 2,6$ semanas (rango de 23-36 semanas) y la media del peso al nacer fue de $1820,2g \pm 1137,8g$ (rango de 660-2490 g). (Tabla 10)

Se evidenció en 57 (79 %) recién nacidos con ROP que la afectación ocular se manifestó en ambos ojos, en contraste con aquellos que manifestaron afectación en uno solo; 8 (11.2 %) en el ojo derecho y 7 (9.8 %) en el ojo izquierdo. (Fig.5)

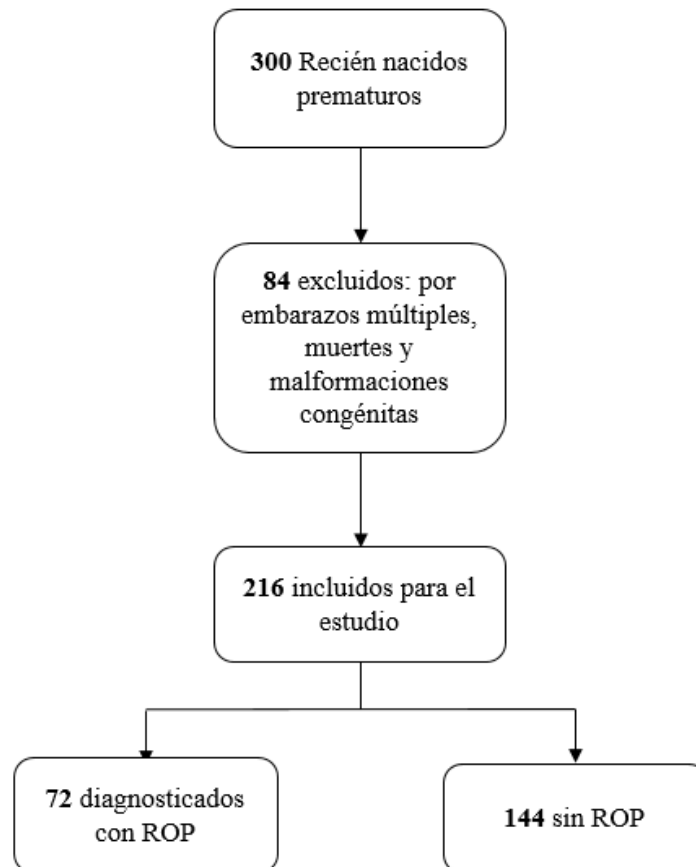


Figura 4. Diagrama de la detección de ROP y población incluida en el estudio.

De los neonatos que presentaron ROP en ambos ojos, el 25 % se categorizaron en el Estadio 1 Zona III, el 23,6 % en el Estadio 3 Zona III y el 18,1 % en el Estadio 2 Zona III. En torno a la retinopatía en el ojo derecho, el 6,9 % presentaron un Estadio 1 Zona III y el 4,2 % un Estadio 2 Zona 3. De igual manera, para el ojo izquierdo, se encontró que el 4,2 % evidenciaron un Estadio 1 Zona III, el 2,8 % un Estadio 1 Zona II y el 2,8 % un Estadio 2 Zona III. (Tabla 11) La zona con mayor afectación fue la Zona III, evidenciándose en 48 (84,2 %) de los neonatos con ROP en ambos ojos y en 13 (86,6 %) de los que presentaron ROP en un solo ojo. (Figura 5)

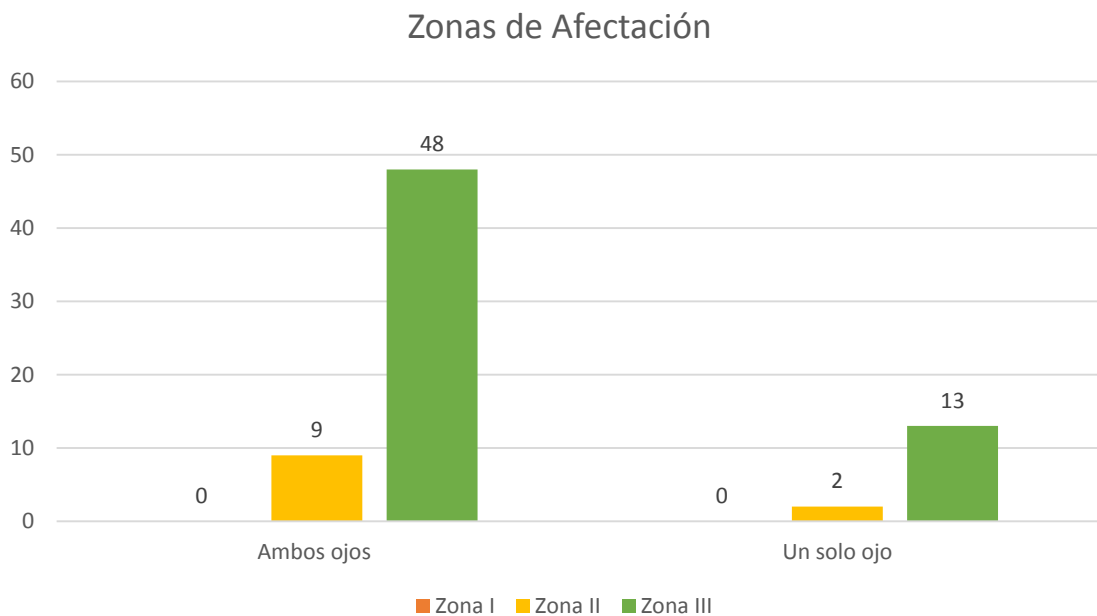


Figura 5. Afectación ocular de ROP por zonas

Tabla 10. Características generales de los neonatos prematuros incluidos en el estudio

Variable	Escala	n=216	
Género	Femenino	94	43,5
	Masculino	122	56,5
Edad gestacional	Md ± DS	32,4 ± 2,6	
Peso (gr)	Md ± DS	1820,2 ± 1137,8	
Hemoglobina	Md ± DS	17,3 ± 3,5	
Sepsis	Sí	78	36,1
	No	138	63,9
Lactancia	Lactancia materna exclusiva	29	13,4
	Lactancia mixta	187	86,6
Oxigenoterapia	Sí	158	73,1
	No	58	26,9
Tipo de oxigenoterapia	Fase I: Cánula binasal y Cascó cefálico	43	19,9
	Fase II: CPAP nasal	41	19,0
	Fase III: Ventilación mecánica	73	33,8
Saturación de oxígeno	Menor a 95 %	19	8,8
	Mayor a 95 %	197	91,2
Tipo de parto	Vaginal	77	35,6
	Cesárea	139	64,4
Enfermedad membrana hialina	Sí	102	47,2
	No	114	52,8
Taquipnea transitoria del RN	Sí	39	18,1
	No	177	81,9
Displasia broncopulmonar	Sí	11	5,1
	No	205	94,9
Enterocolitis necrotizante	Sí	5	2,3
	No	211	97,7
Persistencia conducto arterioso	Sí	27	12,5

	No	189	87.5
Hemorragia intraventricular	Sí	8	3.7
	No	208	96.3

Tabla 11. Clasificación de la retinopatía en los neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unanue por estadios y zonas de afectación

Retinopatía de la prematuridad	n	%
AO Estadio 1 Zona II	4	5,6
AO Estadio 1 Zona III	18	25,0
AO Estadio 2 Zona II	5	6,9
AO Estadio 2 Zona III	13	18,1
AO Estadio 3 Zona III	17	23,6
OD Estadio 1 Zona III	5	6,9
OD Estadio 2 Zona III	3	4,2
OI Estadio 1 Zona II	2	2,8
OI Estadio 1 Zona III	3	4,2
OI Estadio 2 Zona III	2	2,8
Total	72	100,0

Factores de Riesgo de ROP

Usando el Odds Ratio para el análisis bivariado, los siguientes factores de riesgo fueron asociados significativamente con el desarrollo de ROP: edad gestacional <32 semanas (OR = 9.02; 95 % IC: 4.71–17.28), muy bajo peso al nacer: <1500g (OR = 13.15; 95 % IC: 6.61–26.17), anemia (OR = 2.74; 95 % IC: 1.03-7.28), oxigenoterapia (OR = 10.20; 95 % IC: 3.52-29.53), enfermedad de membrana hialina (OR = 12.14; 95 % IC: 5.93-24.85), displasia broncopulmonar (OR = 3.36; 95 % IC: 2.72–4.14), parto vaginal (OR = 2.10; 95 % IC: 1.17-3.77) y persistencia del conducto arterioso (OR = 4.14; 95 % IC:

1.78-9.61). Los principales factores de riesgo asociados a ROP fueron hemorragia intraventricular (OR = 15.40; 95 % IC: 1.85-127.74) y sepsis neonatal (OR = 15; 95 % IC: 7.52–29.91). (Tabla 12)

En torno al tipo de lactancia materna, se pudo evidenciar que de los 29 neonatos que recibieron lactancia materna exclusiva solo el 1,9 % desarrolló ROP. Por lo tanto, se considera que la lactancia materna exclusiva es un factor protector frente a la retinopatía de la prematuridad (OR = 0.28; 95 % IC: 0.09-0.83). Resultado similar se obtuvo con la variable taquipnea transitoria del recién nacido (OR = 0.18; 95 % IC: 0.06-0.53). (Tabla 12)

Tabla 12. Análisis bivariado de los factores de riesgo asociados a la retinopatía en neonatos prematuros del Hospital Nacional Hipólito Unanue

Factor	Retinopatía		OR crudo	IC 95 %		p	
	Sí (caso)	No (control)		LI	LS		
Género	Femenino	32 (14,8 %)	62 (28,7 %)	1,058	0,598	1,871	0,846
	Masculino	40 (18,5 %)	82 (38 %)				
Edad gestacional	Menor de 32 ss	53 (24,5 %)	34 (15,7 %)	9,025	4,711	17,288	0,0001
	Mayor a 32 ss	19 (8,8 %)	110 (50,9 %)				
Peso (g)	Menor a 1500 g	48 (22,2 %)	19 (8,8 %)	13,158	6,615	26,174	0,0001
	Mayor a 1500 g	24 (11,1 %)	125 (57,9 %)				
Anemia	Hb menor a 13,5 mg/dl	10 (4,6 %)	8 (3,7 %)	2,742	1,032	7,284	0,037
	Hb mayor a 13,5 mg/dl	62 (28,7 %)	136 (63 %)				
Sepsis	Sí	54 (25 %)	24 (11,1 %)	15,000	7,521	29,917	0,0001
	No	18 (8,3 %)	120 (55,6 %)				
Lactancia	Lactancia materna exclusiva	4 (1,9 %)	25 (11,6 %)	0,280	0,094	0,838	0,016
	Lactancia mixta	68 (31,5 %)	119 (55,1 %)				

Oxigenoterapia	Sí	68 (31,5 %)	90 (41,7 %)	10,200	3,522	29,539	0,0001
	No	4 (1,9 %)	54 (25 %)				
Tipo de oxigenoterapia	Con ventilación mecánica	44 (20,4 %)	29 (13,4 %)	6,233	0,086	0,312	0,0001
	Sin ventilación mecánica	28 (13 %)	115 (53,2 %)				
Saturación de oxígeno	Menor a 94 %	9 (4,2 %)	10 (4,6 %)	1,914	0,741	4,945	0,174
	Mayor a 94 %	63 (29,2 %)	134 (62 %)				
Tipo de parto	Vaginal	34 (15,7 %)	43 (19,9 %)	2,102	1,172	3,770	0,012
	Cesárea	38 (17,6 %)	101 (46,8 %)				
Hemorragia intraventricular	Sí	7 (3,2 %)	1 (0,5 %)	15,400	1,856	127,749	0,001
	No	65 (30,1 %)	143 (66,2 %)				
Enfermedad membrana hialina	Sí	60 (27,8 %)	42 (19,4 %)	12,143	5,932	24,858	0,0001
	No	12 (5,6 %)	102 (47,2 %)				
Taquipnea transitoria del RN	Sí	4 (1,9 %)	35 (16,2 %)	0,183	0,062	0,538	0,001
	No	68 (31,5 %)	109 (50,5 %)				
Displasia broncopulmonar	Sí	11 (5,1 %)	0 (0 %)	3,361	2,723	4,147	0,0001

	No	61 (28,2 %)	144 (66,7 %)				
Enterocolitis necrotizante	Sí	3 (1,4 %)	2 (0,9 %)	3,087	0,504	18,904	0,201
	No	69 (31,9 %)	142 (65,7 %)				
Persistencia conducto arterioso	Sí	17 (7,9 %)	10 (4,6 %)	4,142	1,785	9,611	0,0001
	No	55 (25,5 %)	134 (62 %)				

4.2 Discusión

En este estudio retrospectivo observamos la asociación de los factores de riesgo neonatales entre una población de RNPT con retinopatía de la prematuridad ($n = 72$) según los criterios de inclusión, frente a una población de RNPT que no desarrolló dicha enfermedad ($n = 144$). Respecto al género de la población de los casos la mayor representación lo tiene el género masculino (18.5 %) en comparación con el femenino (14.8 %), y en los controles también es mayoría el género masculino (38 %) frente al femenino (28.7 %). Varios estudios al definir la ROP como una enfermedad de etiología múltiple incluyen al sexo masculino como factor de riesgo (49), sin embargo nuestro estudio demuestra que no hay relación entre ROP y género ($p = 0,846$).

La menor edad gestacional y el muy bajo peso al nacer han mostrado ser los principales factores de riesgo para el desarrollo de ROP. Asimismo, para clasificar a nuestra población respecto al peso (\leq de 1500 gramos y $>$ de 1500 gramos) y edad gestacional (\leq de 32 ss y $>$ de 32 ss) se ha considerado como referencia estudios similares realizados por Thomas K., Shah PS. (50) y Gunay M., Celik G. (51), donde evidencian que la mencionada clasificación expone más al riesgo de retinopatía a los recién nacidos prematuros. Nuestro estudio demostró que los neonatos con una edad gestacional ≤ 32 semanas tuvieron 9,02 veces ($p = 0,0001$) más riesgo de presentar ROP que los que tuvieron una edad $>$ a 32 semanas. De igual manera, los RNPT con un peso \leq a 1500 g tuvieron 13,15 veces ($p = 0,0001$) más riesgo de presentar ROP. Mohammad y colaboradores encontraron que la frecuencia y los factores asociados de retinopatía del prematuro entre 97 recién nacidos prematuros se presentaba en individuos con un peso <2000 g y/o con una gestación <35 semanas. Reportaron también que los recién nacidos prematuros con retinopatía tenían un peso promedio significativamente bajo al

nacer ($p = 0,001$) y la edad gestacional media ($p = <0,001$) en comparación con los recién nacidos sin retinopatía del prematuro. (52)

Respecto a los valores de hemoglobina encontrados consideramos como punto de corte para el diagnóstico de anemia a una hemoglobina \leq a 13,5g/dl, según lo recomendado en la norma técnica para clasificación de anemia en prematuros en nuestro país. (53) En nuestro estudio los RNPT con ROP tuvieron 2,74 veces ($p = 0,037$) más riesgo de ROP. Las investigaciones mencionan que la anemia del prematuro es causada por un sistema hematopoyético inmaduro, producción inadecuada de eritropoyetina y pérdida de sangre iatrogénica. Dentro del tratamiento se les debe administrar transfusiones de sangre en algún momento durante la hospitalización según los niveles de hemoglobina y las indicaciones clínicas, incluidos los requisitos de oxígeno, por lo que están más expuestos a desarrollar ROP. (54)

En nuestro estudio los RNPT que presentaron hemorragia intraventricular y sepsis fueron los que tuvieron 15 veces ($p = 0,0001$) más riesgo de ROP, por lo que ambas variables serían nuestros dos factores de riesgo más sobresalientes. Respecto a la sepsis nos estamos refiriendo a la sepsis de inicio temprano, definida como un cultivo bacteriano positivo en sangre o LCR a menos de 72 horas de edad, la cual desempeña un papel importante en la patogénesis de la ROP (55). Por otro lado, debemos mencionar que las tasas de infección aumentan con la disminución del peso al nacer y su tasa de letalidad está inversamente relacionada con la edad gestacional. (56)

Con la variable lactancia materna, la lactancia exclusiva demostró actuar como un factor protector ($OR = 0,016$ y $p = 0,016$). Un estudio presentado por SK Bharwani y BF Green menciona que dos metanálisis han estudiado la asociación de la ingesta exclusiva de leche materna o una alimentación principalmente de leche materna en la

retinopatía del prematuro. Uno de ellos encontró un efecto protector con la lactancia materna exclusiva en ROP grave, pero no hallándose más en ninguna otra etapa de la ROP. Ambos metanálisis no encontraron protección respecto a la cantidad de leche materna y ROP; sin embargo, en el estudio que ellos realizaron concluyeron que cualquier cantidad de leche materna está fuertemente asociada con la protección de ROP moderada y ROP severa. (57)

La suplementación con oxígeno no controlado es el principal factor de riesgo para ROP grave en recién nacidos con una edad gestacional de ≥ 32 semanas (58), por lo que se recomienda un control automatizado de oxígeno respiratorio. (59) En nuestro estudio los RNPT que recibieron oxigenoterapia tuvieron 10,20 veces más riesgo ($p=0,0001$) de ROP; y en torno al tipo de oxigenoterapia recibida, se encontró que el 20,4 % de los neonatos que recibieron ventilación mecánica presentaron ROP, mientras que el 53,2 % que no estuvieron con ventilación mecánica no desarrollaron la enfermedad. Por lo tanto, se considera que no recibir ventilación mecánica es un factor protector (OR 0,160 y $p = 0,0001$) frente a la retinopatía.

En nuestro estudio usamos los valores de 88 % a 94 % para clasificar la saturación de oxígeno, valores que recomienda la norma técnica del Ministerio de Salud de nuestro país en la atención del recién nacido con riesgo de retinopatía del prematuro, donde se menciona el mantenimiento de la saturación de oxígeno entre 88 % y 92 % en RN con \leq de 1200 gramos o \leq de 32 semanas, y entre 88 % y 94 % en $>$ de 1200 gramos o $<$ de 32 semanas, programando las alarmas del pulsímetro en 85 % y 93 % en los primeros casos y entre 85 % y 95 % en los segundos. (60) Ensayos controlados aleatorios que evaluaron la saturación de oxígeno objetivo baja (SO_2 : 85 % a 89 %) versus saturación de oxígeno objetivo alto (91 % a 95 %) han mostrado resultados variables con respecto

a la mortalidad y la morbilidad en lactantes extremadamente prematuros (61). En nuestro estudio encontramos que el 91,2 % (n = 197) de los RNPT mantuvieron una saturación mayor al 95 %, lo cual estaría por encima de los valores recomendados y solo un 8.8 % (n = 19) saturación de oxígeno por debajo de 95 %. Finalmente, nuestro análisis bivariado demostró que la saturación de oxígeno de los RNPT con ROP (29.2 %) fue mayor a 94 %; sin embargo, los RNPT sin ROP (62 %) también presentaron valores superiores a 94 %, resultados que nos invita a realizar mayores estudios de investigación con esta variable. Respecto a la oxigenoterapia encontramos que al 31.5 % (n = 68) de los RNPT con retinopatía del prematuro se les administró este tratamiento, siendo la Fase III (ventilación mecánica) el tipo de oxigenoterapia más empleado, con un 20.4 %.

El modo óptimo de parto para los neonatos con muy bajo peso al nacer sigue siendo controvertido, a pesar de la falta de evidencia de beneficios con respecto a los resultados neonatales. El parto por cesárea es cada vez más frecuente, especialmente en edades gestacionales tempranas. Un estudio demostró que en los lactantes que sobrevivieron después de 7 días de hospitalización, las tasas de morbilidad neonatal a corto plazo (hemorragia intracraneal grave, leucomalacia quística intraventricular, sepsis de inicio tardío, enterocolitis necrotizante, lesión renal y retinopatía de prematuridad que requieren intervenciones) no fueron significativas al comparar neonatos prematuros nacidos por vía vaginal y nacidos después de una cesárea. (62) En nuestro estudio encontramos que los RNPT por parto vaginal tuvieron el doble de riesgo (OR = 2.1 y p = 0,012) de presentar ROP.

Los RNPT que presentaron la variable hemorragia intraventricular tuvieron 15,40 veces más riesgo (p = 0,001) de ROP, los que tuvieron enfermedad de la membrana hialina aumentaron su riesgo en 12,14 veces (p = 0,0001), la displasia broncopulmonar

incrementó 3,36 veces el riesgo ($p = 0,0001$) de ROP y la persistencia del conducto arterioso en 4,14 veces más el riesgo ($p = 0,0001$) de ROP. Un estudio realizado por Crystal Le, Laxman Basani (63) y colaboradores, encontró que los factores de riesgo posnatales más prevalentes entre los pacientes con ROP son el SDR (58 %) y el uso de oxigenoterapia (71 %); la anemia de la prematuridad también estuvo presente en un 36 % de los recién nacidos con ROP. Asimismo, otros factores de riesgo posnatales significativos observados fueron la presencia de sepsis (33 %), taquipnea transitoria del recién nacido (20 %), apnea del prematuro (20 %), conducto arterioso persistente (17 %). Sin embargo, respecto a la variable taquipnea transitoria del recién nacido, nuestro estudio la muestra como un factor protector ($OR = 0,18$ y $p = 0,001$) para ROP.

Por otro lado, las variables saturación de oxígeno y enterocolitis necrotizante no representaron factores de riesgo para la génesis de la retinopatía, a pesar que varios estudios (64) (65) (66) (67) la consideran como factor de riesgo para ROP, lo cual quizá se deba a la cantidad de muestra tomada.

Las limitaciones que presentó nuestro estudio fueron las siguientes: en primer lugar, el tipo de estudio retrospectivo implica la exclusión de pacientes con registro incompleto, tanto de datos claves de los primeros días de vida como del diagnóstico oftalmológico, la falta de seguimiento hasta completar el diagnóstico del estado de la retina y el traslado de los pacientes al lugar de referencia. En segundo lugar, el limitado acceso al archivo de historias clínicas, siendo mayor el tiempo de recolección de los datos necesarios para completar la muestra necesaria. En tercer lugar, no pudimos contar con aquellos que fallecieron antes de completar el tamizaje para ROP. Sin embargo, la información recolectada en este estudio provee una base para futuras investigaciones acerca de esta

patología, así como para proyectos de prevención enfocados en los factores de riesgo de mayor relevancia.

Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones

Con nuestros resultados podemos concluir que en nuestra población estudiada en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, los factores de mayor riesgo de ROP fueron la hemorragia intraventricular y la sepsis neonatal, evidenciándose en los RNPT con estas patologías 15,40 y 15 veces más riesgo de desarrollar ROP respectivamente.

Asimismo, los siguientes factores demostraron presentar el siguiente riesgo para ROP: el muy bajo peso al nacer (<1500 g) demostró tener 13,15 veces más riesgo; la enfermedad de membrana hialina 12,14; el uso de oxigenoterapia 10,20; la edad gestacional menor a 32 semanas 9,02; los neonatos que recibieron apoyo oxigenatorio por ventilación mecánica 6,23; la persistencia del conducto arterioso 4,14; la displasia broncopulmonar 3,36; anemia 2,74 y el parto vaginal 2,10 mayor riesgo. Por otro lado, la lactancia materna exclusiva y la taquipnea transitoria del recién nacido demostraron ser factores protectores.

Recomendaciones:

Debido a la poca educación de la población en general con respecto a la retinopatía de la prematuridad y sus complicaciones, es recomendable la realización de una promoción para dar a conocer los factores de riesgo y la importancia del diagnóstico oportuno a los padres de los recién nacidos prematuros, ya que son ellos los responsables de la salud de los menores.

De la misma manera, el personal de salud encargado del cuidado de los recién nacidos prematuros debe ser capacitado para el adecuado registro de los datos importantes sobre los

factores de riesgo, dentro de los cuales se encuentra la oxigenoterapia (registro de la fase en la que se encuentra y qué FiO_2 se está administrando, así como la saturación alcanzada) y el diagnóstico de ROP, especificando el estadio y la zona de afectación en la retina. Se sugiere realizar actualización de datos de manera temporal para corroborar el adecuado registro de estos.

Para evitar el incremento de la prevalencia de ROP y sus complicaciones se debería establecer medidas de prevención, enfocadas sobre todo a la adecuada bioseguridad, lo que incluye estrategias como el lavado de manos, la prevención de infecciones del tracto urinario en las gestantes y la adecuada asepsia en el manejo del RNPT, ya que la sepsis neonatal fue el segundo factor con mayor riesgo para el desarrollo de ROP.

Según estudios recientes se sugiere el control automatizado de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) en los RNPT para mantener la saturación de oxígeno (SO_2) objetivo, de acuerdo a la edad gestacional; además de poder colocar alarmas del pulsoxímetro, lo cual nos indica que la SO_2 ha alcanzado su límite superior. El control automatizado de FiO_2 demostró mantener la SO_2 en el rango objetivo, significativamente comparado con el ajuste manual de FiO_2 . (59) (68)

Referencias

1. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*. 2016;20(2):121–6.
2. Hannah Blencowe, Joy E. Lawn, Thomas Vazquez, Alistair Fielder CG. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(december):35–49.
3. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;0:1–5.
4. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 5]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
5. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.002>
6. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PLoS One*. 2017;12(2):1–14.
7. Freitas AM, Mörschbacher R, Thorell MR, Rhoden EL. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity : a retrospective cohort study. *Int J Retin Vitre* [Internet]. 2018;4(20):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40942-018-0125-z>
8. Carrion JZ, Filho JBF, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):1687–95.
9. Augusto Chafloque Cervantes EM aspajo T. La Preeclampsia y su relación con la retinopatía de la prematuridad en recién nacidos de muy bajo peso. Instituto Nacional Materno Perinatal 2013-2014. *Rev Peru Investig Matern Perinat* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 2];5(1):45–60. Available from: <http://docplayer.es/55739217-La-preeclampsia-y-su-relacion-con-la-retinopatia-de-la-prematuridad-en-recien-nacidos-de-muy-bajo-peso-instituto-nacional-materno-perinatal.html>
10. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli M V, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017 Sep;5(9):e888–97.
11. Organización Mundial de la Salud. Salud ocular universal : un plan de acción mundial para 2014-2019. 2013.
12. Fielder A, Blencowe H, Connor AO, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;0:1–6.
13. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20183061.

14. Jueces 13:4 RVR1960 [Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: <https://www.biblegateway.com/passage/?search=Jueces+13%3A4-5&version=RVR1960>
15. Elena G. White. JUECES :: Comentario-biblico-adventista [Internet]. 2. 1985 [cited 2018 Dec 11]. p. 233. Available from: <https://comentario-biblico-adventista.webnode.es/products/jueces/>
16. Aurora C, Zamorano Jiménez J, Salgado Valladares M, Valassi BV, Aurora De Jesús C, Jiménez Z. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro artículo original correspondencia [Internet]. Vol. 148. 2012 [cited 2019 Jan 2]. Available from: https://www.anmm.org.mx/GMM/2012/n1/GMM_148_2012_1_019-025.pdf
17. Gutierrez C, Vergara E, Rojas P LC. Prevalencia de la Retinopatía de la Prematuridad en el Hospital Regional Docente Las Mercedes de Chiclaro durante los años 2007-2009, Lambayeque. Rev Peru Pediatr. 2012;65(1):7–13.
18. Libertad Caballero Huallpa. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro en altura, Hospital Regional del Cusco, 2012 [Internet]. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2012 [cited 2019 Jan 2]. Available from: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/UNSAAC/910/253T20130031.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Turkowsky JD, Cervantes AC RP. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and its evolution in the population of preterm very low birth weight survivors at the Instituto Especializado Materno Perinatal of Lima. Rev Peru Pediatr. 2007;60(2):88–92.
20. OMS. OMS | Lactante, recién nacido [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2019 Jan 3]. Available from: https://www.who.int/topics/infant_newborn/es/
21. Manuel Gómez-Gómez,* Cecilia Danglot-Banck * Manuel Aceves-Gómez*. Clasificación de los niños recién nacidos. Medigraphic. 2012;
22. Mancilla Ramírez J, Angulo Castellanos Dra Elisa García Morales E. Programa de actualización continua en Neonatología. Mexico; 2016.
23. Ministerio de Salud Pública, Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud. Recién nacido prematuro. Guía de práctica clínica. Ecuador; 2015.
24. Cauich-Aragón LM, De La Fuente-Torres MA, Sánchez-Buenfil E, Farías-Cid R. PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. Perinatol Reprod Hum [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 2];31(1):21–7. Available from: www.elsevier.es/rprh
25. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. Prog Retin Eye Res. 2018 Jan;62:77–119.
26. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. Prog Retin Eye Res. 2018 Mar;63:1–19.
27. Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis. 2007 Mar;10(2):133–

- 40.
28. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: An update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):2–20.
 29. Locci G, Fanos V, Gerosa C, Faa G. Hyaline membrane disease (HMD): the role of the perinatal pathologist. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2014 Oct;3(2):e030255.
 30. Stark A, Dammann C, Nielsen HC, Volpe M V. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases. *Front Pediatr.* 2018;6:125.
 31. Quimson SK. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Netw* [Internet]. 2015;34(5):284–7. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=0730-0832&volume=34&issue=5&spage=284%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802829>
 32. Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 3];18(83):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0732-3>
 33. Luis Miguel León García Rosa uz Vilca Bengoa. Norma Técnica de Salud de Atención del Recién Nacido Pre Término con Riesgo de Retinopatía del Prematuro [Internet]. NT°707-2010/MINSA 2011 p. 1–45. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2824.pdf>
 34. Zhao R, Hou W, Zhang Z, Qian L, Jiang L. Differential Expression of Mir-126 and Vascular Endothelial Growth Factor in Retinal Cells of Metabolic Acidosis-Induced Neonatal Rats. *J Nanosci Nanotechnol.* 2015 Mar;15(3):2088–93.
 35. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2015 Jul;3(7):534–43.
 36. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye.* 2017 Oct;31(10):1451–5.
 37. Martínez-Roque AM, Valle Leal J, Martínez Limón AJ, Álvarez-Bastidas L. Repercusión hemodinámica en pacientes neonatos con conducto arterioso persistente: factores asociados. *Arch Cardiol México.* 2017 Jul;87(3):248–51.
 38. Zhou J, Shukla V V, John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(6).
 39. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaelli G, Mohammed Rahim OMM, Gulden S, Ghazi AMT, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. Baud O, editor. *PLoS One.* 2018 Oct;13(10):e0205838.
 40. Palacios PT. Retinopatía de la prematuridad. ¿Qué debe saber el pediatra? Puntos clave. Vol. 12, *An Pediatr Contin.* 2014.

41. Prematurity AIC for the C of R of. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(July):991–9.
42. Conrady CD, Hartnett ME. The Role of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Management of Retinopathy of Prematurity. *US Ophthalmic Rev* [Internet]. 2017;10(01):57–63. Available from: <http://www.touchophthalmology.com/articles/role-anti-vascular-endothelial-growth-factor-agents-management-retinopathy-prematurity>
43. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr*. 2009;71(6):514–23.
44. Graham Q, Charles B, Don B, Rae F, Alice G, Robert H, et al. Changes in Course of Retinopathy of Prematurity from 1986 to 2013. 2017;123(7):1595–600.
45. Ministerio de Salud. Dirección General de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido: guía técnica. Ministerio de Salud. 2007. 81-91 p.
46. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):71–4.
47. Hospital Nacional Hipólito Unanue [Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: <http://www.hnhu.gob.pe/Inicio/mision-vision/>
48. Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 21]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
49. Wu T, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Xia B, Mu D. Retinopathy of Prematurity Among Very Low-Birth-Weight Infants in China: Incidence and Perinatal Risk Factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):757–63.
50. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015 Oct;8(3):207–14.
51. Gunay M, Celik G, Tuten A, Karatekin G, Bardak H, Ovali F. Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weight above 1500 Grams at a Referral Center in Turkey. Stieger K, editor. *PLoS One*. 2016 Aug;11(8):e0161692.
52. Shahidullah M, Dey AC, Ahmed F, Jahan I, Dey SK, Choudhury N, et al. Retinopathy of prematurity and its association with neonatal factors. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ J*. 2017 Feb;10(1):1.
53. NTS N°134-2017-MINSA/DGIESP. Norma técnica para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes y mujeres gestantes y puérperas. Lima, Perú: Ministerio de salud. Lima, Perú; 2017. p. 1–37.
54. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Sävman K, Smith LEH, Hellström A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2018 Sep;

55. Cavallaro G, Villamor-Martínez E, Filippi L, Mosca F, Villamor E. Probiotic supplementation in preterm infants does not affect the risk of retinopathy of prematurity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):13014.
56. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Feb 21];390(10104):1770–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617310024>
57. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol*. 2016 Nov;36(11):913–20.
58. Zepeda-Romero LC, Lundgren P, Gutierrez-Padilla JA, Gomez-Ruiz LM, Quiles Corona M, Orozco-Monroy JV, et al. Oxygen Monitoring Reduces the Risk for Retinopathy of Prematurity in a Mexican Population. *Neonatology*. 2016;110(2):135–40.
59. Dani C. Automated control of inspired oxygen (FiO₂) in preterm infants: Literature review. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Jan;1–6.
60. Ministerio de Salud. Atención del recién nacido Pre termino con riesgo de retinopatía del prematuro. Lima -Perú; 2011.
61. Lakshminrusimha S, Manja V, Mathew B, Suresh GK. Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *J Perinatol*. 2015 Jan;35(1):8–15.
62. Kardum D, Grčić BF, Muller A, Dessardo S. Outcomes of very low birth weight infants born by vaginal delivery versus cesarean section. *Signa Vitae - A J Intensive Care Emerg Med*. 2018 Oct;14(2).
63. Le C, Basani L, Zurakowski D, Ayyala R, Agraharam S. Retinopathy of prematurity: Incidence, prevalence, risk factors, and outcomes at a tertiary care center in Telangana. *J Clin Ophthalmol Res*. 2016;4(3):119.
64. Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2015 Dec;69(6):409–13.
65. GEBEŞÇE A, USLU H, KELEŞ E, YILDIRIM A, GÜRLER B, YAZGAN H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *TURKISH J Med Sci*. 2016 Feb;46(2):315–20.
66. Edy Siswanto J, Sauer PJ. Retinopathy of prematurity in Indonesia: Incidence and risk factors. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017 Apr;10(1):85–90.
67. Parekh A, Behera M, Kulkarni S, Narwadkar P, Natu S. Retinopathy of prematurity: a study of incidence and risk factors. *Int J Contemp Pediatr*. 2016 Dec;3(4):1320–5.
68. Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI, Holland N, Dungan GC, Roehr CC, et al. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2018;0:1–6. Available from: <http://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2018-315342>

Anexos

Hoja de Recolección de Datos (ANEXO 1)

Historia Clínica: _____

Datos del Neonato

- Sexo: M F
- Edad gestacional:
 - a) Prematuro tardío: 34ss a 36 6/7ss
 - b) Prematuro moderado: 32ss a 33 6/7ss
 - c) Muy prematuro: 28ss a 31 6/7ss
 - d) Prematuro extremo: <28ss

- Peso al nacer:
 - a) 2500-4000 g
 - b) 1500-2499 g
 - c) 1000-1499 g
 - d) <1000 g

- Sepsis neonatal
 - a) Hemocultivo negativo
 - b) Hemocultivo positivo

- Distrés respiratorio
 - a) Enfermedad de membrana hialina
 - b) Taquipnea transitoria del recién nacido
 - c) Displasia broncopulmonar

- Enterocolitis necrotizante
 - a) Sí
 - b) No

- Persistencia del conducto arterioso
 - a) Sí
 - b) No

- Hemorragia intraventricular
 - a) Sí
 - b) No

- Lactancia materna
 - a) Lactancia materna exclusiva
 - b) Lactancia mixta
 - c) Fórmula maternizada

- Uso de oxigenoterapia
 - a) Sí
 - b) No

- Fases de la oxigenoterapia
 - a) Fase I: Cánula y casco cefálico
 - b) Fase II: CPAP
 - c) Fase III: Ventilación mecánica

- Saturación del RNPT
 - a) 88 % - 94 %
 - b) Más del 94 %

- Tipo de parto
 - a) Vaginal
 - b) Cesárea