



Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

Facultad de Medicina “Hipólito Unanue”

**FACTORES DE RIESGO PARA SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DEL
PREMATURO EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA, 2019**

Líneas de investigación en: Salud pública

Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Vizcardo Zegarra, Ronald Geanfranco

ASESOR

Dr. Cerna Iparraguirre, Fernando Jesús

JURADO

Dr. Temoche Espinoza Edilberto

Dr. La Rosa Botonero Jose Luis

Dr Barboza Cieza Reanio

Lima - Perú

2020

DEDICATORIA

A mis padres por haberme dado su apoyo incondicional en este largo camino que aun continua en el hermoso mundo de la medicina.

A mis ultimas pacientes, las gemelas Amelia y Amaia por dejarme sus pequeñas huellas en mi corazón y brindarme en sus pocos días de vida una razón especial para decidir mi futuro.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a dios por darme la oportunidad de vivir y de poder conocer mas de esta noble carrera que es la medicina, y que a través de ella pueda ayudar a las demás personas que al final es la finalidad de mi vida.

Agradezco a mi madre, Alejandrina Zegarra, por su apoyo incondicional, por nunca doblegarse ante la adversidad y enseñarme a luchar siempre por mis sueños y objetivos. Ella siempre será una de las razones mas importantes de mi vida.

Agradezco a mi padre, Ronald Vizcardo, por ser un roble en cuanto a mi educación, enseñándome valores de respeto y lealtad, brindándome comprensión, afecto y cariño

Agradezco a mi asesor, Dr. Fernando Cerna Iparraguirre, por su apoyo desinteresado y mostrando empatía y comprensión durante la realización del presente trabajo.

A la doctora Cinthia Alva por brindarme su apoyo incondicional en la realización del presente estudio, brindándome diferentes pautas para su mejoría y mostrándome en la neonatología un hermoso mundo nuevo en el cual quisiera vivir más adelante.

Al servicio de neonatología del Hospital Nacional María Auxiliadora quienes me dieron la oportunidad de ejecutar mi tesis y brindarme las facilidades para la elaboración del presente estudio.

ÍNDICE

Resumen	0
Abstract.....	1
I. INTRODUCCIÓN:	2
1.1 Descripción y formulación del problema	3
1.1.1 Descripción del problema.....	3
1.1.2 Formulación del problema.....	4
1.2 Antecedentes.....	4
1.3 Objetivos.....	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos.....	6
1.4 Justificación	7
1.5 Hipótesis	8
II. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación	10
III. MÉTODO	13
3.1 Tipo de investigación.....	13
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	13
3.3 Variables.....	13
3.4 Población y muestra.....	13
3.5 Instrumentos	16

3.6 Procedimientos	16
3.7 Análisis de datos.....	16
3.8 Consideraciones éticas.....	17
IV. RESULTADOS	18
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	31
VI. CONCLUSIONES.....	34
VII. RECOMENDACIONES	36
VIII. REFERENCIAS	37
VI. ANEXOS.....	40
ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	40
ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	41
ANEXO 3: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad materna y antecedentes prenatales	19
Tabla 2. Características generales del neonato.....	19
Tabla 3. Características patológicas de los recién nacidos	23
Tabla 4. Regresión logística de las variables relacionadas a los antecedentes prenatales del neonato.....	23
Tabla 5. Regresión logística de las variables relacionadas con las características generales de los neonatos.....	25
Tabla 6. Regresión logística de las variables relacionadas con las patologías de los neonatos incluidos en el estudio.....	25
Tabla 7. Análisis multivariado para la estimación de los factores de riesgo para ROP severo.....	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Características oftalmológicas de los casos y controles con ROP..... 22

Resumen

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019. **Materiales y métodos:** Estudio analítico de casos y controles. Según se cálculo el tamaño de muestra se incluyeron 42 casos y 42 controles siendo los casos aquellos neonatos con retinopatía del prematuro (ROP) severa y los controles neonatos con ROP no severo. Los datos fueron recolectados de historias clínicas e ingresados a una base de datos en el programa estadístico SPSS v.23. Se realizó el análisis estadístico respectivo para la estimación de los valores de odds ratio (OR). **Resultados:** En el análisis de regresión logística multivariado efectuado para el presente estudio se evidenció que tener como antecedente una madre con preeclampsia y ser pequeño para la edad gestacional fueron factores de disminuían las probabilidades de riesgo a tener ROP severo con significancia estadística ($p < 0,05$). Mientras que haber nacido por cesárea (OR=3,76, IC95%: 1,05 a 13,53) y haber sido sometido a soporte con oxígeno (OR=10,75, IC95%: 1,66 a 69,21) fueron factores de riesgos ya que sus valores de OR superaban la unidad y por lo tanto aumentaban las probabilidades de sufrir de ROP severo ($p < 0,05$). **Conclusión:** En conclusión, los factores de riesgo asociados a mayores probabilidades de ROP severa fueron haber tenido un parto por cesárea y haber recibido soporte con oxígeno, debiéndose por lo tanto evitar conductas que expongan a un neonato prematuro a estas intervenciones.

Palabras clave: Recién nacido prematuro; Retinopatía de la prematuridad; Factores de riesgo

Abstract

Objective: To determine the risk factors for the severity of retinopathy of prematurity in the María Auxiliadora Hospital during 2019. **Materials and methods:** Analytical study of cases and controls. According to the sample size, 42 cases and 42 controls were included, the cases being those infants with severe retinopathy of prematurity (ROP) and neonatal controls with non-severe ROP. All data were collected from the medical records and entered into a database in the statistical program SPSS v.23 where the respective statistical analysis was performed to estimate the odds ratio (OR) values. **Results:** In the multivariate logistic regression analysis carried out for the present study, it was evidenced that having a mother with preeclampsia as a background and being small for gestational age were factors of decreasing the chances of risk of having severe ROP with statistical significance ($p < 0,05$). While being born by caesarean section (OR=3.76, 95%CI: 1.05 to 13.53) and having undergone support with oxygen (OR=10.75, 95%CI: 1.66 to 69.21) they were risk factors since their OR values exceeded the unit and therefore increased the chances of suffering from severe ROP ($p < 0.05$). **Conclusion:** In conclusion, the risk factors associated with greater probabilities of severe ROP were having had a cesarean delivery and having received support with oxygen, therefore avoiding behaviors that expose a premature infant to these interventions.

Keywords: Infant, Premature; Infant, Premature, Diseases; Retinopathy of prematurity; Risk factors

I. INTRODUCCIÓN:

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa del infante prematuro que puede progresar hasta la ceguera en estos neonatos. La postura del oftalmólogo pediatra y del neonatólogo es reconocer oportunamente los neonatos en riesgo y realizar un cribado oportuno para instaurar una terapia oportuna y se logre salvar la visión del neonato.

Existen diversos estudios sobre factores de riesgo para ROP en neonatos prematuros, no obstante se menciona que la ROP es en gran medida una enfermedad poco modificable en cuestión de prevenir su aparición pero puede prevenirse su progresión en el curso natural de su enfermedad una vez establecida para así evitar casos de ROP severa.

En ese sentido, es importante el discernimiento de los factores de riesgo para ROP severo. Los estudios que cubren dicho tema disponibles en la literatura médica son escasos y pocos de ellos son realizados en poblaciones latinas.

En el Perú, la estrategia sanitaria debe de ser dirigida hacia el logro de la promoción y prevención debido a que los recursos en salud son limitados. Por lo tanto, la elucidación de estos factores ayudarán a modificar las conductas del personal de salud que atiende al feto desde la gestación y después de la culminación de esta siempre velando por la mejor atención con menores riesgos a los que se exponga al neonato.

Además cabe decir que la retinopatía del prematuro dentro de la neonatología tanto en el Perú como a nivel mundial es un campo el cual no es tan investigado debido a su complejidad y ante el gran porcentaje de neonatos en le Perú y la falta de sub-especialistas en dicha rama se optó por investigar acerca de dicha patología. La oftalmología neonatal además asevera la falta de investigación en este campo, es por ello que esta investigación se torna importante.

1.1 Descripción y formulación del problema

1.1.1 Descripción del problema

La ROP es un trastorno vasoproliferativo que coloca en riesgo la visión de los infantes prematuros (Lundgren, Wilde, Lofqvist, Smith., Hard, & Hellstrom, 2014, p. 1565). Se han reportado cifras significativas de infantes ciegos o con algún grado de discapacidad visual debido a la ROP (Warrasak, Nawarutkulchai, & Sinsawat, 2012).

Aunque se han realizado múltiples estudios para identificar los factores de riesgo para ROP, estos hayan sido exitosamente identificados, y sean factores de riesgo modificables, la ROP permanece en una gran extensión de casos como una enfermedad no prevenible (Hussein et al., 2014, p. 332).

Las principales posturas para mejorar los desenlaces en la ROP se han basado en estrategias que involucren un cribado oportuno, reconocimiento o detección temprana de la ROP severa, y reconocer los casos que necesiten tratamiento con láser o anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelio-vascular (anti-VEGF) intravítreo (Autrata, Senková, Holousová, Krejčírová, Dolezel, & Borek, 2012, p. 29; Mintz-Hittner, Kennedy, & Chuang, 2011, p. 603).

Los estudios que se han realizado sobre ROP severa son escasos y solo existe un antecedente de estudio que ha evaluado factores de riesgo para severidad de ROP. Como se sabe en investigación el estudio de poblaciones distintas puede dar resultados distintos debido a peculiaridades de cada población. La población latina es un grupo de estudio que en diversos estudios ha demostrado diferir de lo reportado en poblaciones estadounidenses o europeas. Por lo tanto es importante realizar mayor investigación sobre ROP severa en latinos.

1.1.2 Formulación del problema

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA EN EL 2019?

1.2 Antecedentes

Antecedentes internacionales

Bas, A.Y., et al. (Bas, Demirel, Koc, Ulubas Isik, Hirfanoglu, & Tunc, 2018, p. 1711) publicaron un estudio multicéntrico realizado en Turquía de abril del 2016 a abril del 2017 titulado “Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units” en la revista *British Journal of ophthalmology* con el objetivo de evaluar la prevalencia, factores de riesgo para la severidad y la terapia dada a los infantes con retinopatía del prematuro en Turquía. Los autores definieron como casos de ROP severo a aquellos que cumplían los criterios para necesidad de recibir tratamiento. Se encontraron como factores de riesgo al total de días con oxígeno ($ORa=1,025$), sepsis ($ORa=1,423$), y tener dos a más transfusiones sanguíneas ($ORa=2,384$) todos estadísticamente significativos ($p<0,05$)

Kandasamy, Y., et al. (Kandasamy, Kumar, & Hartley, 2014, p. 814) publicaron un estudio realizado en Australia titulado “The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity” en la revista *Eye*, cuyo objetivo principal fue evaluar la asociación entre el uso de eritropoyetina recombinante y la severidad de la ROP. La evaluación de la ROP fue llevada a cabo en neonatos pretérmino de menos de 32 semanas de edad gestacional y/o menos de 1500 gramos de peso al nacer. En este estudio se consideró como ROP severo aquellos neonatos con estadio 3 o peor de ROP según la clasificación

internacional. Se halló que efectivamente el uso de eritropoyetina recombinante aumentaba el riesgo de ROP severo (coeficiente $\beta=0,50$; $p=0,004$)

Hussein, M.A., et al. (Hussein et al., 2014, p. 332) publicaron un estudio realizado en Estados Unidos titulado “Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity” en la revista *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* donde trataron de explorar la asociación entre el uso de drogas que afecten el sistema nervioso autonómico y el desarrollo de ROP severo. En dicho estudio se incluyeron infantes que haya sido cribados para ROP cuyo peso al nacer haya sido menos de 1500 gramos, tenían una edad gestacional menor de 32 semanas, o con peso al nacer entre 1500 y 2000 gramos o edad gestacional mayor a 32 semanas con un curso clínico inestable que el pediatra o neonatólogo a cargo considerase que haya estado en riesgo de ROP. En la regresión múltiple realizada en el estudio se estimó como factores de riesgo a la sepsis ($RR=1,57$; $p=0,02$) y al uso de dopamina ($RR=1,09$; $p<0,001$).

Lundgren, P., et al. (Lundgren, Wilde, Lofqvist, Smith,, Hard, & Hellstrom, 2014, p. 1565) publicaron un estudio realizado en Suecia titulado “Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity” en la revista *British journal of ophthalmology* donde investigaron la asociación entre el peso posnatal al momento de la primera detección de ROP y el desarrollo de ROP severo. En dicho estudio se incluyeron a todos los infantes que nacieron con una edad gestacional menor a 32 semanas, y el cribado para ROP se inicio 5 a 6 semanas de edad posnatal. Haciéndoles seguimiento hasta las 40 semanas de edad posmenstrual. Se definió a ROP severo como aquel que necesitase tratamiento. Se halló que la edad gestacional, una ganancia baja de peso, la edad posmenstrual a la cual se detectó por primera vez el ROP y el diferencial de peso en la primera detección de ROP fueron factores de riesgo para ROP severo.

Antecedentes nacionales

En el Perú, el único antecedente publicado que haya evaluado algún factor de riesgo con la severidad del ROP es el siguiente:

Chafloque-Cervantes, A.B., et al. (Chafloque-Cervantes & Aspajo-Tejada, 2019, p. 9) publicaron un estudio realizado en el Instituto Nacional Materno Perinatal titulado “Relación entre el nivel de luminosidad en una unidad de cuidado intensivo neonatal y la retinopatía de la prematuridad Lima Perú - 2018” en la Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. Dicho estudio tuvo como objetivo general determinar la relación entre la luminosidad del ambiente del neonato prematuro y la retinopatía de la prematuridad en neonatos de muy bajo peso al nacer. En su análisis estadístico no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la luz y el desarrollo de algún grado de ROP. Sin embargo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la exposición luminosa y la presencia de ROP severo ($p=0,036$).

Existen otros estudios sobre ROP de origen peruano; no obstante, dichos estudios solo evalúan factores de riesgo para ROP y no para la severidad de ROP.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019

1.3.2 Objetivos específicos

Mencionar las características prenatales referentes al neonato en estudio.

Conocer las variables natales de los neonatos incluidos en el presente estudio.

Establecer las variables posnatales de los neonatos incluidos en el presente estudio.

Evaluar las características de la evaluación oftalmológica del infante prematuro atendido en el Hospital María Auxiliadora.

Identificar si las variables relacionadas a las características generales del neonato (sexo, edad gestacional, peso al nacer) son factores de riesgo para severidad de retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.

Determinar si las variables prenatales son factores de riesgo para severidad de retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.

Conocer si las variables relacionadas a las patologías del neonato son factores de riesgo para severidad de retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.

1.4 Justificación

Más de 15 millones de neonatos nacen prematuros, es decir menos de 37 semanas de edad gestacional, anualmente en el mundo, y estas cifras se encuentran en ascenso (Chang et al., 2013, p. 223). Al haberse mejorado la sobrevivencia neonatal en el mundo, incluso en países en desarrollo, se espera un aumento en cifras que excedan los 50000 casos de neonatos diagnosticados con ceguera por año en el mundo (Gilbert, C., 2008, p. 77).

Aunque la prevalencia de ROP es baja en países con altos ingresos económicos (), este trastorno vasoproliferativo es una importante causa de ceguera en países con ingresos económicos medianos (Bas, Demirel, Koc, Ulubas Isik, Hirfanoglu, & Tunc, 2018, p. 1711).

La ROP severa es un problema típicamente encontrado en infantes muy prematuros según los que se reporta en países desarrollados (Gilbert, C., 2008, p. 77). No obstante, se ha observado casos de ROP en neonatos más a término y con un adecuado peso al nacer en países en desarrollo probablemente debido a un insuficiente conocimiento y/o concientización sobre los factores de riesgo para esta enfermedad en el infante prematuro, pocos especialistas calificados para el manejo de este trastorno, y/o insuficiente equipamiento esencial para el adecuado cuidado de los infantes (Chaudhry et al., 2014, p. 298).

La información en el Perú sobre la retinopatía del prematuro es escasa, incluso en la norma técnica para la evaluación de recién nacido pretérmino con riesgo de retinopatía del prematuro se expresa la poca información al respecto incluso mencionando que se obtiene gran parte de la poca información epidemiológica de las escuelas para ciegos de nuestro país, y se reporta un aumento de la incidencia de ROP en desde 1999 hasta el 2005 (Ministerio de salud [MINSAL], 2010).

Por lo tanto, ante la importancia del tema a tratar por sus desenlaces a futuro y la posibilidad de dejar al infante discapacitado, y la necesidad de información nacional al respecto, se planteó el presente estudio.

1.5 Hipótesis

H1: La edad gestacional, sepsis, haber recibido transfusiones sanguíneas, y haber recibido soporte con oxígeno son factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.

H0: La edad gestacional, sepsis, haber recibido transfusiones sanguíneas, y haber recibido soporte con oxígeno no son factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del

premature en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

La retinopatía del prematuro (ROP) es un desorden vasoproliferativo de la retina inmadura del prematuro. En los infantes prematuros, el desarrollo vascular de la retina esta incompleto. Aspectos adicionales del nacimiento prematuro, y el estrés que involucra y el periodo neonatal, causa un desarrollo anormal de la vasculatura de la retina, manifestado primero como una demora fisiológica del desarrollo de la vasculatura de la retina y luego como una vasoproliferación aberrante hacia el vítreo en vez de hacia la retina (Hartnett & Penn, 2013, p. 1162).

La fisiopatología de la ROP es compleja y ocurre cuando se instauran medidas para salvar la vida del neonato pretérmino. El proceso inicia con una interrupción del desarrollo retiniano debido a la hiperoxia del medio ambiente y con mayor riesgo si se aplican soporte con oxígeno en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), así como también debido a la desnutrición de los neonatos pretérminos ya que la mayor parte del soporte nutricional en el feto ocurre en el tercer trimestre y el neonato que nace prematuramente pierde ese soporte nutricional (Hellstrom, Smith, & Dammann, 2013, p. 1445). Diversos estudios han demostrado la importancia del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1) y el factor de crecimiento parecido a la insulina unido a proteína 3 (IGF-1BP3) para el desarrollo del infante los cuales están disminuidos en el prematuro en asociación de un retardo fisiológico del desarrollo vascular de la retina (Lofqvist et al., 2007, p. 10589; Chang et al., 2007, p. 10595).

Los marcadores moleculares clave en la patogénesis de la ROP identificados son el IGF-1, el VEGF, y la eritropoyetina (EPO) (Smith, Hard, & Hell, 2013, p. 201)

La clasificación de ROP se da según su localización por zonas, el estadio, y la presencia de enfermedad plus según la clasificación internacional de la retinopatía del prematuro (ICROP).

Según las zonas, tenemos la zona I, donde tendremos a los infantes con ROP posterior donde los vasos retinianos tuvieron muy poco crecimiento. Los pacientes con ROP zona I tuvieron sus vasos retinianos extendidos desde el nervio óptico hacia la periferia pero no más allá de la mácula. Para asistir la evaluación del oftalmólogo para determinar si un paciente está en zona I, el estudio lo definió como un círculo centrado en el nervio óptico que tiene un radio dos veces la distancia del nervio óptico a la fovea. La zona II es la región definida conforme los vasos retinianos se han extendido pasado la zona I pero permanecen dentro de un círculo más grande que tiene un radio de extensión desde el nervio óptico el ora serata nasal. La zona III es la región definida como la retina más allá de la zona II y mayormente representa a la retina temporal más periférica (Lee, T., 2017, p. 13).

Según la ICROP, tendremos 5 estadios:

Estadio 1: Presencia de una línea blanca que demarca la zona vascularizada de la retina (Lee, T., 2017, p. 13).

Estadio 2: Existe una cresta en el límite de la retina vascularizada y no vascularizada que expresa la acumulación de la neovascularización (Lee, T., 2017, p. 13).

Estadio 3: la neovascularización ha sido acumulado ahora en el límite de la retina vascularizada y se extiende hacia el vítreo. La ICROP define este suceso como proliferación fibrovascular extraretinal (Lee, T., 2017, p. 13).

Estadio 4: Ocurre cuando el tejido cicatricial es suficiente como para causar un desprendimiento de retina traccional. Posee dos sub-estadíos los cuales son 4a que describe un desprendimiento de retina que involucra la retina periférica pero no se extiende hacia la mácula,

mientras que el 4b es cuando la tracción se extiende más posteriormente e involucra la mácula (Lee, T., 2017, p. 13).

Estadio 5: Se da cuando el estadio 4 progresa y encontramos un desprendimiento de la retina total que involucra los cuatro cuadrantes. Asimismo, tenemos dos sub-estadios; 5a, en embudo abierto, y 5b, en embudo cerrado (Lee, T., 2017, p. 13).

Finalmente, tendremos la presencia o ausencia de enfermedad plus. La ROP esta caracterizada por cambios progresivos en la vasculatura retiniana. Conforme la vascularización patológica progresa, crea colateralización lo cual resulta en un aumento del flujo sanguíneo. Clínicamente, esos sucesos se manifiestan como dilatación vascular y tortuosidad. Estos cambios vasculares en la periferie pueden progresar más posteriormente resultando enfermedad plus. El estudio CRYO-ROP caracteriza la enfermedad plus como la dilatación y tortuosidad de los vasos existentes en el nervio óptico e involucrando al menos 6 horas de reloj del nervio (Lee, T., 2017, p. 13).

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

Estudio analítico de tipo de casos y controles anidado.

3.2 Ámbito temporal y espacial

La presente investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital María usando información tanto de los servicios de neonatología como de oftalmología registrada durante el año 2017, 2018 y 2019.

3.3 Variables

Se consideraron las siguientes variables:

Variable dependiente: severidad de la retinopatía del prematuro (definido como severo aquellos casos que requirieran tratamiento según el criterio de Early Treatment of Retinopathy of Prematurity [ETROP])

Variables independientes: variables prenatales (edad materna, uso de corticoides prenatales, preeclampsia, modo del parto), variables natales (sexo del neonato, edad gestacional, peso al nacer), variables posnatales (pequeño para edad gestacional, síndrome de distress respiratorio, ventilación mecánica, soporte con oxígeno, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, transfusiones sanguíneas), y variables oftalmológicas (zona, estadio, enfermedad plus).

Operacionalización de variables (Anexo 2)

3.4 Población y muestra

La población de estudio para la presente investigación fueron todos los neonatos prematuros que nacieron durante el año 2019 y que recibieron cribado para retinopatía del

premature. Se incluyeron en el estudio todos aquellos infantes que hayan sido diagnosticados con retinopatía del prematuro.

Se emplearon las siguientes fórmulas para el cálculo del tamaño muestral:

$$p_1 = w * p_2 / (1 - p_2) + w * p_1$$

donde:

p_1 : proporción de casos expuestos a factores de riesgo para ROP severo

p_2 : proporción de controles expuestos a factores de riesgo para ROP severo

w : idea del valor estimado de odds ratio que se desea estimar

A partir de un estudio previo realizado sobre ROP en el HAMA, se logró estimar por sus datos que la proporción de controles, es decir, los pacientes con ROP no severo, expuestos a factores de riesgo fue en promedio de 71,87% (Toro Umbo, 2019). Y según otro estudio que evaluaba OR se estimó un OR medio de 6,73 (Bas, Demirel, Koc, Ulubas Isik, Hirfanoglu, & Tunc, 2018, p. 1711).

Por lo tanto,

$$p_1 = 6,73 * 0,7187 / (1 - 0,7187) + 6,73 * 0,7187$$

$$p_1 = 4,8369 / 0,2813 + 4,8369$$

$$p_1 = 4,8369 / 5,1182$$

$$p_1 = 0,9450$$

Luego,

$$n = [z_{1-\alpha/2} * [(c + 1) * p * (1 - p)]^{1/2} + z_{1-\beta} * [c * p_1 * (1 - p_1) + p_2 * (1 - p_2)]^{1/2}]^2 / c * (p_2 - p_1)^2$$

donde,

$$p = (p1 + p2) / 2 = 0,83185$$

c = m/n, número de casos por controles, en este caso será 1

n = número de casos

$z_{1-\alpha/2}$ = coeficiente a usarse con nivel de certeza del 95% = 1,96

$z_{1-\beta}$ = coeficiente a usarse con un poder estadístico al 80% = 0,84

Por lo tanto,

$$n = [1,96*[(1 + 1)*0,83185*(1 - 0,83185)]^{1/2} + 0,84*[1*0,9450*(1 - 0,9450) + 0,7187*(1 - 0,7187)]^{1/2}]^2 / 1*(0,7187 - 0,9450)^2$$

$$n = [1,96*0,528915 + 0,84*[0,051975 + 0,202170]^{1/2}]^2 / 0,05121169$$

$$n = [1,036673 + 0,423467]^2 / 0,05121169$$

$$n = 2,1320088196 / 0,05121169$$

$$n = 41,63 \text{ casos} = 42 \text{ casos}$$

Entonces se requirieron 42 controles

Criterios de inclusión:

Casos

- Neonatos atendidos en el HAMA con diagnóstico de ROP que cumple con los criterios para iniciar tratamiento según el ETROP.

Controles

- Neonatos atendidos en el HAMA con diagnóstico de ROP que no cumplen con los criterios para iniciar tratamiento según el ETROP

Criterios de exclusión

Casos

- Neonatos con ROP severo que fueron tratados en algún momento fuera del HAMA

Controles

- Neonatos con ROP no severo que fueron tratados sin cumplir los criterios de inicio de tratamiento de la ETROP.

3.5 Instrumentos

El autor del presente estudio utilizará una ficha de recolección de datos (Anexo 1) diseñada por el mismo para la recolección de los datos con respecto a las variables propuestas en el estudio.

3.6 Procedimientos

Se realizará la selección de casos y controles según los criterios de inclusión y exclusión expuesto previamente a través de la revisión de las historias clínicas de los neonatos registrados en el archivo estadístico del hospital como pacientes con diagnóstico de ROP. Se recolectará la información pertinente para cada variable en estudio a través de la ficha de recolección de datos (Anexo 1). La cual posteriormente será plasmada en una base de datos diseñada por el autor

3.7 Análisis de datos

Se ingresaron los datos recolectados en una base de datos en el programa estadístico SPSS v.23 donde se realizó todos los análisis estadísticos para el presente estudio. Se expresaron las variables numéricas en media y desviación estándar. Las variables categóricas

son expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes. Además, se efectuaron modelos de regresión logística binaria bivariados y multivariado para la estimación de los Odds ratio (OR) para las variables en estudio. Se considerará como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$ y se utilizarán intervalos de confianza al 95%.

3.8 Consideraciones éticas

En el presente estudio se tomaron en cuenta las normas éticas en investigación con información de seres humanos presentes en la declaración de Helsinki propuesta por la Asociación médica mundial en su última actualización realizada en Brasil en el año 2013. Se aseguró la confidencialidad de los datos y anonimato de los mismos en todo momento durante el estudio.

IV. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 42 casos y 42 controles. En ambos grupos se contaban con neonatos que fueron diagnosticados con retinopatía del prematuro, siendo los casos definidos por ser casos de retinopatía del prematuro severo. Los neonatos con ROP severo tenían madres mas frecuentemente con una edad de 26 a 34 años la cual fue la única característica que se diferenció con significancia estadística ($p < 0,001$). (Tabla 1)

Tabla 1. Edad materna y antecedentes prenatales

Variable	Casos N (%)	Controles N (%)	valor p
Edad materna (M ± DE)	28,43 ± 7,23	26,17 ± 6,47	0,135*
Edad materna (categorizada)			<0,001†
< 18 años	6 (14,3)	2 (4,8)	
18 a 25 años	6 (14,3)	24 (57,1)	
26 a 34 años	21 (50,0)	9 (21,4)	
35 años a más	9 (21,4)	7 (16,7)	
Corticoides prenatales			0,507†
Madre no usó corticoides durante su gestación	26 (61,9)	23 (54,8)	
Madre usó corticoides durante su gestación	16 (38,1)	19 (45,2)	
Preeclampsia			0,172†
Madre no presentó preeclampsia	30 (71,4)	24 (57,1)	
Madre presentó preeclampsia	12 (28,6)	18 (42,9)	
Modo de parto			0,491†

Vaginal	13 (31,0)	16 (38,1)
Cesárea	29 (69,0)	26 (61,9)

* Prueba de t de Student

† Prueba de Chi-cuadrado (X^2)

Fuente: realizada por el investigador

Así también, con respecto a las características generales de los neonatos evaluados se pudo observar que la mayoría de los casos fueron de sexo masculino, mientras que la mayoría de los controles fueron de sexo femenino, aunque dicha diferencia de proporciones no alcanzó significancia estadística ($p=0,190$). Con respecto a la edad gestacional, la mayoría de los neonatos estudiados tanto casos como controles tenían de 32 semanas a más de edad gestacional al nacer, y así también la mayoría tenían menos de 1500 gramos de peso al nacer (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales del neonato

Variable	Casos N (%)	Controles N (%)	Valor p
Sexo			0,190†
Masculino	25 (59,5)	19 (45,2)	
Femenino	17 (40,5)	23 (54,8)	
Edad gestacional			0,321†
Menos de 32 semanas	13 (31,0)	9 (21,4)	
32 semanas a más	29 (69,0)	33 (78,6)	
Peso al nacer			0,510†
Menos de 1500 gramos	22 (52,4)	25 (59,6)	
1500 gramos a más	20 (47,6)	17 (40,5)	

† Prueba de Chi cuadrado (X^2)

Fuente: Realizada por el investigador

Además del diagnóstico de ROP en los neonatos incluidos en el estudio, se presentaron otras afecciones y condiciones médicas que se ha reportado en la literatura que influyen en el desarrollo de ROP. En el presente estudio, solo se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los caso y controles al estudiar las variables de enterocolitis necrotizante, donde se evidenció que solo el 4,8% de los casos de ROP severo padecieron de enterocolitis necrotizante ($p=0,043$).

Tabla 3. Características patológicas de los recién nacidos

Variables	Casos N (%)	Controles N (%)	Valor p
Pequeño para la edad gestacional			0,221†
No PEG	14 (33,3)	9 (21,4)	
PEG	28 (66,7)	33 (78,6)	
Síndrome de distres respiratorio			0,595†
No tuvo SDR	8 (19,0)	10 (23,8)	
Tuvo SDR	34 (81,0)	32 (76,2)	
Ventilación mecánica			0,382†
No	20 (47,6)	24 (57,1)	
Si	22 (52,4)	18 (42,9)	
Soporte con oxígeno			0,102†
No fue sometido a soporte oxigenatorio	10 (23,8)	17 (40,5)	

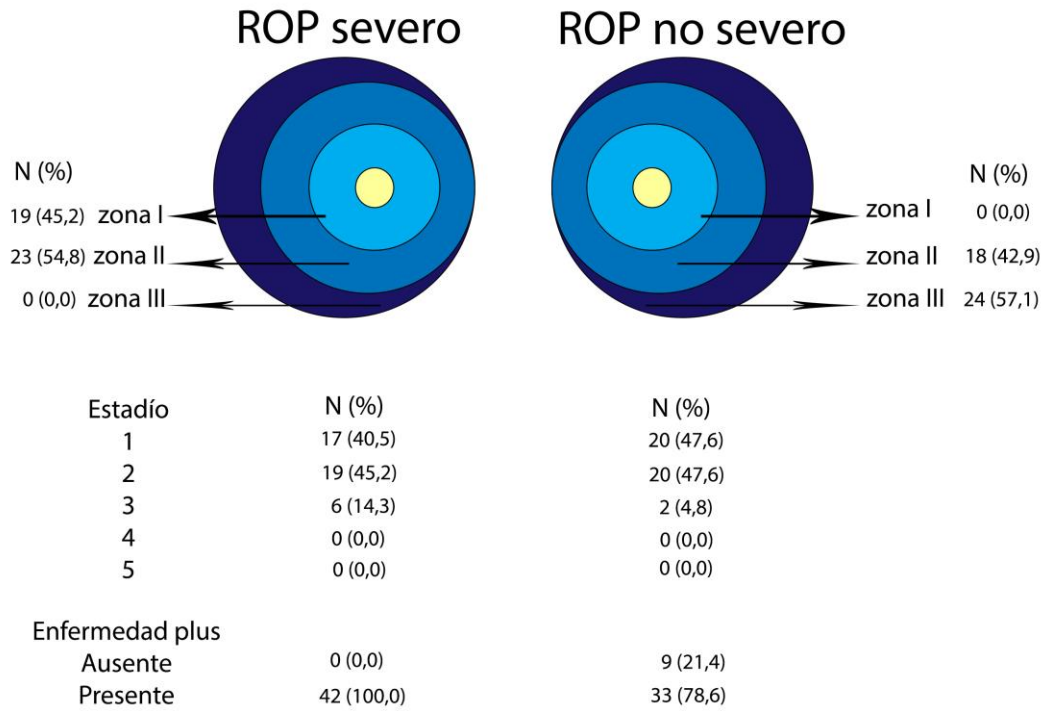
Si fue sometido a soporte			
oxigenatorio	32 (76,2)	25 (59,5)	
Sepsis neonatal			0,608†
Ausente	31 (73,8)	33 (78,6)	
Presente	11 (26,2)	9 (21,4)	
Enterocolitis necrotizante			0,043†
Ausente	40 (95,2)	34 (81,0)	
Presente	2 (4,8)	8 (19,0)	
Transfusiones sanguíneas			0,811†
No recibió transfusiones	29 (69,0)	30 (71,4)	
Recibió transfusiones	13 (31,0)	12 (28,6)	

† Prueba de Chi cuadrado (X^2)

Fuente: realizada por el investigador

Con respecto a las características oftalmológicas de los neonatos con ROP, se observó que la mayoría de los ROP severos tenían afectada la zona II, mientras que los ROP no severos poseían afectada la zona III ($p < 0,001$). Además la mayor proporción de los ROP severos eran estadio 2 mientras que los ROP no severos exponían proporciones iguales entre el estadio 1 y 3, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Así también en cuanto a la enfermedad plus, se reportó que todos los pacientes con ROP severo presentaban enfermedad plus, mientras que el 78,6% de los pacientes con ROP no severo tenían enfermedad plus, siendo la diferencia en esta condición patológica significativa entre ROP severo y no severo ($p = 0,002$).

Figura 1. Características oftalmológicas de los casos y controles con ROP



Se realizó análisis de regresión logística en un primer modelo crudo y ajustado para las variables relacionadas a la madre y con los antecedentes prenatales del neonato, evidenciándose en el modelo ajustado que solo haber sido parido por cesárea fue un factor de riesgo para ROP severo estadísticamente significativo en dicho modelo. (Tabla 4).

Tabla 4. Regresión logística de las variables relacionadas a los antecedentes prenatales del neonato.

Variables	Modelo crudo			Modelo ajustado		
	ORc	IC95%	valor p	ORa	IC95%	valor p
Edad materna (categorizada)						
< 18 años	2,33	0,35 a 15,30	0,377	3,37	0,41 a 27,60	0,257
18 a 25 años	0,19	0,05 a 0,73	0,016	0,28	0,06 a 1,19	0,085
26 a 34 años	1,82	0,51 a 6,39	0,354	3,37	0,41 a 27,60	0,257
35 años a más		Ref			Ref	
Corticoides prenatales						
Madre no usó corticoides durante su gestación		Ref			Ref	
Madre usó corticoides durante su gestación	0,75	0,31 a 1,77	0,507	1,14	0,35 a 3,67	0,83
Preeclampsia						
Madre no presentó preeclampsia		Ref			Ref	
Madre presentó preeclampsia	0,55	0,21 a 1,32	0,174	0,27	0,06 a 1,14	0,075

Modo de parto							
Vaginal			Ref			Ref	
Cesárea	1,37	0,55 a 3,39	0,492	4,13	1,16 a 14,62	0,028	

Fuente: realizada por el investigador

Por otro lado se realizaron modelos de regresión logística para los demás grupos de variables también. Se evidenció en el modelo de regresión logística ajustada de las variables relacionadas con las características generales del neonato que ninguna de las variables estudiadas fueron estadísticamente significativas (Tabla 5). Con respecto a las variables relacionadas a las condiciones patológicas de los neonatos estudiados se observó que solo el síndrome de distrés respiratorio y el soporte con oxígeno fueron factores asociados con significancia estadística ($p < 0,05$) (Tabla 6).

Para el modelo de regresión multivariado se incluyó en la ecuación de dicha regresión a todas las variables que en los modelos previos hayan tenido significancia estadística según la finalidad del estudio y a aquellas variables con un p menor de 0,1.

Tabla 5. Regresión logística de las variables relacionadas con las características generales de los neonatos.

Variables	Modelo crudo			Modelo ajustado		
	ORc	IC95%	valor p	ORa	IC95%	valor p
Sexo						
Masculino		Ref			Ref	
Femenino	0,56	0,23 a 1,33	0,191	0,53	0,21 a 1,29	0,16
Edad gestacional						
Menos de 32 semanas		Ref			Ref	
32 semanas a más	0,61	0,22 a 1,63	0,323	0,37	0,11 a 1,24	0,11
Peso al nacer						
Menos de 1500 gramos		Ref			Ref	
1500 gramos a más	1,34	0,56 a 3,17	0,51	2,23	0,77 a 6,44	0,138

Tabla 6. Regresión logística de las variables relacionadas a las patologías de los neonatos incluidos en el estudio

Variables	Modelo crudo			Modelo ajustado		
	ORc	IC95%	valor p	ORa	IC95%	valor p
Pequeño para la edad gestacional						
No PEG		Ref			Ref	
PEG	0,55	0,20 a 1,45	0,224	0,31	0,08 a 1,12	0,074
Síndrome de distres respiratorio						
No tuvo SDR		Ref			Ref	
Tuvo SDR	1,33	0,46 a 3,79	0,595	0,08	0,008 a 0,86	0,037
Ventilación mecánica						
No		Ref			Ref	
Si	1,47	0,62 a 3,47	0,383	1,17	0,36 a 3,78	0,792
Soporte con oxígeno						
No fue sometido a soporte oxigenatorio		Ref			Ref	

Si fue sometido a soporte						
oxigenatorio	2,18	0,85 a 5,57	0,105	15,96	1,70 a 149,59	0,015
Sepsis neonatal						
Ausente		Ref			Ref	
Presente	1,3	0,47 a 3,57	0,609	2,29	0,70 a 7,49	0,17
Enterocolitis necrotizante						
Ausente		Ref			Ref	
Presente	0,21	0,04 a 1,07	0,06	0,21	0,03 a 1,13	0,069
Transfusiones sanguíneas						
No recibió transfusiones		Ref			Ref	
Recibió transfusiones	1,12	0,44 a 2,86	0,811	1,31	0,47 a 3,64	0,604

Fuente: realizada por el investigador

En el análisis de regresión logística multivariado efectuado para el presente estudio se evidenció que tener como antecedente una madre con preeclampsia y ser pequeño para la edad gestacional fueron factores de disminuían las probabilidades de riesgo a tener ROP severo con significancia estadística ($p < 0,05$). Mientras que haber nacido por cesárea y haber sido sometido a soporte con oxígeno fueron factores de riesgos ya que sus valores de OR superaban la unidad y por lo tanto aumentaban las probabilidades de sufrir de ROP severo ($p < 0,05$). (Tabla 7)

Tabla 7. Análisis multivariado para la estimación de los factores de riesgo para ROP severo

Variables	Modelo multivariado		
	OR	IC95%	valor p
Preeclampsia			
Madre no presentó preeclampsia		Ref	
Madre presentó preeclampsia	0,27	0,08 a 0,90	0,032
Modo de parto			
Vaginal		Ref	
Cesárea	3,76	1,05 a 13,53	0,043
Pequeño para la edad gestacional			
No PEG		Ref	
PEG	0,24	0,06 a 0,93	0,038
Síndrome de distrés respiratorio			
No tuvo SDR		Ref	

Tuvo SDR	0,13	0,01 a 1,23	0,075
Soporte con oxígeno			
No fue sometido a soporte oxigenatorio		Ref	
Si fue sometido a soporte oxigenatorio	10,75	1,66 a 69,21	0,012
Enterocolitis necrotizante			
Ausente		Ref	
Presente	0,18	0,03 a 1,03	0,054

Fuente: realizada por el investigador

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio fueron incluidos tanto 42 casos como 42 controles. En cuanto al estudio de los antecedentes prenatales, se observó que la edad materna de los neonatos con ROP severo en promedio fue de $28,43 \pm 7,23$, lo cual guarda relación con el estudio de Bas et al. (2018), en donde la edad materna promedio fue $28,7 \pm 6,2$; sin embargo, en ambos casos este hallazgo careció de significancia estadística. El 50% de los neonatos con SOP severo tenían madres con un rango de edad entre 26 y 24 años ($p < 0,001$). Asimismo, se encontró que el 38,1% de las madres de neonatos con SOP severo empleó corticoides prenatales, el 28,6% no padeció de preeclampsia y el 69% de ellas tuvo un parto por cesárea; aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significantes, guardan relación con lo encontrado en algunos estudios (Bas et al., 2018; Lundgren et al., 2014).

Con respecto a las características generales del neonato, el 59,5% de los neonatos con ROP severo fueron de sexo masculino, el 69% de ellos nacieron más allá de las 32 semanas de edad gestacional, mientras que el 52,4% pesó menos de 1500 gramos al nacer. Todos los resultados anteriormente mencionados no tuvieron significancia estadística ($p > 0,05$), pero concuerdan parcialmente con lo hallado por Bas et al. (2018), en cuyo estudio el 52% de neonatos con ROP severo fueron varones, el promedio de peso al nacer fue 888 ± 228 gramos, pero la edad gestacional fue en promedio $26,5 \pm 1,9$ semanas. Kandasamy et al. (2014), encontraron características similares: sexo masculino en el 52,5% de neonatos con ROP severo, peso al nacer promedio de 865 gramos, pero una edad gestacional promedio de 26,3 semanas (Kandasamy et al., 2014; Bas et al., 2018).

Dentro de las características patológicas de los recién nacidos, la única variable con significancia estadística fue la enterocolitis necrotizante (NEC), la cual estuvo

presente en el 4,8% de los casos ($p=0,043$); esto discrepa de lo descrito por Bas et al. (2018), en cuyo estudio el 21% de neonatos con ROP severo presentó NEC ($p<0,001$), cabiendo resaltar que todos estos presentaron un estadio II o mayor. Respecto al resto de características patológicas, cabe mencionar que el 66,7% de los casos fue catalogado como PEG, el 81% presentó distrés respiratorio, el 52,4% requirió ventilación mecánica, el 76,2% fue sometido a soporte oxigenatorio, el 26,2% tuvo sepsis neonatal y el 31% recibió transfusiones, lo cual parcialmente concuerda con los resultados de otros estudios. (Kandasamy et al., 2014; Bas et al., 2018)

Por otro lado, en cuanto a las características oftalmológicas de los recién nacidos, se evidenció que la mayoría de los casos presentó ROP severo en la zona II de la retina (54,8%), mientras que la mayoría de los controles lo hizo en la zona III (57,1%). Asimismo, tanto en los casos como en los controles, la mayoría se encontró en estadio 2 al momento del diagnóstico (45,2% y 47,6%, respectivamente). Además de ello, el 78,6% de los neonatos con ROP no severo presentó enfermedad plus, mientras que el 100% de los con ROP severo, lo hizo. En el trabajo desarrollado por Bas et al. (2018), el 50,2% de los neonatos con ROP tipo I y que requirieron algún tipo de tratamiento lo tuvo en la zona II, fueron estadio 2 y presentaron enfermedad plus (Bas et al., 2018).

Por último, se observó que el parto por cesárea ($OR=3,76$, $IC95\%: 1,05$ a $13,53$) y el haber sido sometido a soporte con oxígeno ($OR=10,75$, $IC95\%: 1,66$ a $69,21$) fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para mayor severidad de retinopatía del prematuro, lo cual discrepa parcialmente con los hallazgos de Bas et al. (2018) en cuyo estudio el parto vaginal constituyó un factor de riesgo ($OR=2,012$, $IC95\%: 1,524$ a $2,656$), pero guarda relación en cuanto a la mayor duración de oxígeno suplementario ($OR=1,052$, $IC95\%: 1,047$ a $1,057$). No obstante, en el estudio anteriormente

mencionado, se encontró que la variable síndrome de distrés respiratorio fue un factor de riesgo estadísticamente significativo (OR=6,928, IC95%: 4,820 a 9,957), lo cual no concuerda con lo hallado en el presente estudio, en donde, por el contrario, esta variable fue un factor protector estadísticamente significativo (OR=0,13, IC: 0,01 a 1,23), aunque esta variable no fue significativa en el presente estudio. Además, como se observa en el intervalo de confianza el cual es una medida inferencial para la población de estudio, los valores del OR del síndrome de distrés respiratorio en la población de estudio pueden superar a la unidad y ser considerado como un factor de riesgo. Probablemente, sería necesaria realizar un estudio con una mayor muestra de estudio o emplear un diseño de cohortes para discernir mejor esta asociación en la población de neonatos estudiados.

VI. CONCLUSIONES

- En conclusión, los factores de riesgo para retinopatía del prematuro severa fueron el parto por cesárea y el recibir soporte con oxígeno.
- La edad media de las madres de los casos con retinopatía del prematuro severa fue de 28,43 años (DE=7,23 años), las madres en su mayoría tenían de 26 a 34 años, no habían usado corticoides durante la gestación mayormente, no habían presentado preeclampsia, y habían tenido un parto por cesárea.
- Los neonatos con retinopatía del prematuro severo eran mayormente del sexo masculino, una edad gestacional de 32 semanas o más, y pesaban menos de 1500 gramos.
- Los neonatos con retinopatía del prematuro severo más frecuentemente presentaban ventilación mecánica, soporte con oxígeno, síndrome de distrés respiratorio y eran pequeños para la edad gestacional.
- La zona más frecuentemente afectada en los pacientes con retinopatía del prematuro severa fue la zona II, eran mayormente estadio II y todos tenían enfermedad plus.
- De las variables relacionadas con los antecedentes prenatales solo la preeclampsia y el parto por cesárea fueron factores asociados a retinopatía del prematuro severa con significancia estadística. La preeclampsia como factor protector y el parto por cesárea como factor de riesgo.
- De las variables relacionadas a las características generales del neonato ninguna se asoció a retinopatía del prematuro severa.

- De las variables relacionadas a las patologías del neonato ser pequeño para la edad gestacional y haber recibido soporte con oxígeno fueron los factores asociados con retinopatía del prematuro severa con significancia estadística. Ser pequeño para la edad gestacional como factor protector y haber recibido soporte con oxígeno como factor de riesgo.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda evitar los partos por cesárea en los casos que puedan darse vía vaginal y así evitar la exposición a este factor de riesgo en fetos que nacerán prematuramente.
- Se recomienda evitar el uso excesivo de oxígeno suplementario en neonatos prematuros para así prevenir el desenlace de retinopatía del prematuro severa.
- Se recomienda realizar un estudio de cohortes para poder discernir mejor las relaciones de riesgo de las variables estudiadas para retinopatía del prematuro severa.

VIII. REFERENCIAS

- Autrata, R., Senková, K., Holousová, M., Krejčírová, I., Dolezel, Z., & Borek, I. (2012). [Effects of intravitreal pegaptanib or bevacizumab and laser in treatment of threshold retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II--four years results]. *Ceská a slovenská oftalmologie*, 68(1), 29-36.
- Bas, A.Y., Demirel, N., Koc, E., Ulubas Isik, D., Hirfanoglu, I.M., & Tunc, T. (2018). Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British journal of ophthalmology*, 102(12), 1711-1716.
- Chafloque-Cervantes, A.B., & Aspajo-Tejada, E.M. (2019). Relación entre el nivel de luminosidad en una unidad de cuidado intensivo neonatal y la retinopatía de la prematuridad Lima Perú – 2018. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(4), 9-15.
- Chang, H.H., Larson, J., Blencowe, H., Spong, C.Y., Howson, C.P., Cairns-Smith, S., ... Lawn, J.E. (2013). Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*, 381(9862), 223-234.
- Chang, K.H., Chan-Ling, T., McFarland, E.L., Afzal, A., Pan, H., Baxter, L.C., ... Grant, M.B. (2007). IGF binding protein-3 regulates hematopoietic stem cell and endothelial precursor cell function during vascular development. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 104(25), 10595-10600.

- Chaudhry, T.A., Hashmi, F.K., Salat, M.S., Khan, Q.A., Ahad, A., TAqui, A.M. (2014). Retinopathy of prematurity: an evaluation of existing screening criteria in Pakistan. *British journal of ophthalmology*, 98(3), 298-301.
- Gilbert, C. (2008). Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Human Development*, 84(2), 77-82.
- Harnett, M.E., & Penn, J.S. (2013). Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1162-1163.
- Hellstrom, A., Smith, L.E., & Dammann, O. (2013). Retinopathy of prematurity. *Lancet*, 382(9902), 1445-1457.
- Hussein, M.A., Coats, D.K., Khan, H., Paysse, E.A., Steinkuller, P.G., Kong, L., ... O'Brian, S.E. (2014). Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 18(4), 332-337.
- Kandasamy, Y., Kumar, P., & Hartley, L. (2014). The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye*, 28(7), 814-818.
- Lee, T. (2017). Classification of ROP. In *Retinopathy of prematurity* (13-18). Switzerland: Springer.
- Lofqvist, C., Chen, J., Connor, K.M., Smith, A.C., Aderman, C.M., Liu, N., ... Smith, L.E. (2007). IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 104(25), 10589-10594.

- Lundgren, P., Wilde, A., Lofqvist, C., Smith, L.E., Hard, A.L., & Hellstrom, A. (2014). Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. *British journal of ophthalmology*, 98(11), 1565-1569.
- Ministerio de salud [MINSA]. (2012). Norma técnica de salud: Atención del recién nacido pre término con riesgo de retinopatía del prematuro. Segunda edición. Lima, Perú.
- Mintz-Hittner, H.A., Kennedy, K.A., & Chuang, A.Z. (2011). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 364(7), 603-615.
- Toro Umbo, M. (2019). Influencia del manejo de la oxigenoterapia en el desarrollo de retinopatía del prematuro en el Hospital Maria Auxiliadora, 2017-2018. Tesis para optar el título profesional de médico cirujano. Universidad Privada San Juan Bautista.
- Warrasak, S., Nawarutkulchai, S., & Sinsawat, P. (2012). Functional result and visual outcome in early versus conventional treatment of retinopathy of prematurity. *Journal of the medical association of Thailand*, 95(Suppl 4), S107-115.

VI. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Variables prenatales:

Edad materna: años

Uso de corticoides prenatales: Si () No ()

Preeclampsia: Si () No ()

Variables natales:

Tipo del parto: Vaginal () Cesárea ()

Sexo del neonato: Masculino () Femenino ()

Edad gestacional: semanas

Peso al nacer: gramos

Variables posnatales:

Pequeño para edad gestacional: Si () No ()

Síndrome de distres respiratorio: Si () No ()

Ventilación mecánica invasiva/no invasiva: Si () No ()

Soporte con oxígeno: Si () No ()

Sepsis neonatal: Si () No ()

Enterocolitis necrotizante: Si () No ()

Transfusiones sanguíneas: Si () No ()

Variables oftalmológicas:

Zona afectada por ROP: I () II () III ()

Estadio de ROP: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()

Enfermedad plus: Si () No ()

Variable dependiente:

ROP severa: Si () No ()

ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización o dimensiones	Indicador
Retinopatía del prematuro severa	Extensión de la ROP con gran implicancia clínica. Ha sido definida de distintas maneras desde la consideración solamente del grado de la ROP hasta su necesidad de tratar	Aquellos casos que requirieran tratamiento según el criterio de Early Treatment of Retinopathy of Prematurity [ETROP]	Nominal	Si (casos) No (controles)	%, OR
Edad materna	Tiempo de vida de una madre	Tiempo de vida de la madre al	Continu a	Años	%, OR

	medida en años	momento del parto medido en años registrado en la historia clínica			
Uso de corticoides prenatales	Empleo de corticoides durante la gestación	Empleo de corticoides durante la gestación de la madre del neonato incluido en el estudio	Nominal	Si No	%, OR
Preeclampsia	Tipo de trastorno hipertensivo del embarazo caracterizado por presiones elevadas que comienzan después de la semana 20 de	Antecedente de preeclampsia en la madre del neonato en estudio durante su gestación	Nominal	Si No	%, OR

	gestación que desaparece luego del parto				
Modo del parto	Vía por la cual es expulsado el feto	Vía por la cual nació el neonato en estudio	Nominal	Eutócico Instrumentado Cesárea	%, OR
Sexo del neonato	Condición biológica determinada por los genitales presentes en un individuo	Sexo debidamente registrado en la historia clínica del neonato en estudio	Nominal	Masculino Femenino	%, OR
Edad gestacional	Tiempo de vida intrauterina de un feto	Tiempo de vida intrauterina al momento que se terminó la gestación del neonato en estudio	Nominal	Menor de 32 semanas 32 semanas a más	%, OR

Peso al nacer	Masa medida en gramos del neonato al momento de su nacimiento	Masa del neonato en estudio medida en gramos	Nominal	Menor de 1500 gramos 1500 gramos a más	%, OR
Pequeño para edad gestacional	Peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional del neonato	Peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional del neonato en estudio	Nominal	Si No	%, OR
Síndrome de distres respiratorio	Antiguamente llamado enfermedad de membrana hialina, condición caracterizada por una apertura inadecuada de los	Registro de síndrome de distrés respiratorio, o enfermedad de membrana hialina registrada en la historia clínica del	Nominal	Si No	%, OR

	alveolos por una insuficiente cantidad de surfactante alveolar	neonato en estudio			
Ventilación mecánica invasiva/no invasiva	Proceso realizado para mantener las funciones ventilatorias y oxigenatorias de un individuo	Registro del empleo de ventilación mecánica sea por ambu o por coneccion a ventiladores mecánicos automáticos o semi-automáticos	Nominal	Si No	%, OR
Soporte con oxígeno	Empleo de oxigenoterapia respiratoria para asegurar un adecuado nivel de	Registro del empleo de soporte con oxígeno por cánula binasal,	Nominal		%, OR

	<p>saturación de oxígeno en sangre</p>	<p>venturi u otro medio de alto o bajo flujo en la historia clínica del neonato en estudio</p>			
<p>Sepsis neonatal</p>	<p>Estado inflamatorio sistémico de origen infeccioso en el periodo neonatal</p>	<p>Registro de sepsis neonatal en la historia clínica del neonato en estudio</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si No</p>	<p>%, OR</p>
<p>Enterocolitis necrotizante</p>	<p>Enfermedad en recién nacidos que se caracteriza por una inflamación y necrosis de la mucosa y posiblemente demás capas</p>	<p>Registro de enterocolitis necrotizante en la historia clínica del neonato en estudio</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si No</p>	<p>%, OR</p>

	del intestino delgado				
Transfusiones sanguíneas	Transferencia de sangre o algún componente sanguíneo en específico de un individuo a otro	Registro del número de transfusiones sanguíneas en la historia clínica del neonato en estudio	Nominal	Ninguna Una Dos o más	%, OR
Zona	Zonas de la retina por la cual se ha extendido la vasculopatía de la ROP	Zona retiniana registrada en la historia clínica del neonato en estudio	Nominal	Zona I Zona II Zona III	%, OR
Estadio	Grado clínico de la patología caracterizado por la extensión de la neovasculariz	Estadio registrado en la historia clínica del neonato	Nominal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 Estadio 5	%, OR

	ación en la retina				
Enfermedad plus	Cambios vasculares en la retina caracterizados por un aumento del flujo sanguíneo, dilatación vascular y tortuosidad de los vasos	Enfermedad plus registrada en la historia clínica de los neonatos en estudio	Nominal	Si No	%, OR

ANEXO 3: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables y dimensiones	Metodología
<p><u>Problema general</u></p> <p>¿Cuáles son los factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en el Hospital María Auxiliadora en el 2019?</p>	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar los factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019 <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Mencionar las características prenatales referentes al neonato en estudio. 	<p>H₁: La edad gestacional, sepsis, haber recibido transfusiones sanguíneas, y haber recibido soporte con oxígeno son factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.</p> <p>H₀: La edad gestacional, sepsis, haber recibido transfusiones sanguíneas, y haber recibido soporte con</p>	<p>Se consideraron las siguientes variables:</p> <p>Variable dependiente: severidad de la retinopatía del prematuro (definido como severo aquellos casos que requirieran tratamiento según el criterio de Early Treatment of Retinopathy of Prematurity [ETROP])</p> <p>Variables independientes: variables prenatales (edad materna, uso de corticoides prenatales, preeclampsia, modo del parto), variables natales</p>	<p>Tipo de investigación</p> <p>Estudio analítico de tipo de casos y controles anidado.</p> <p>Ámbito temporal y espacial</p> <p>La presente investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital María usando información tanto de los servicios de neonatología como de oftalmología registrada durante el año 2017, 2018 y 2019.</p> <p>Población y muestra</p> <p>La población de estudio para la presente investigación fueron</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Mencionar las variables natales de los neonatos incluidos en el presente estudio. • Mencionar las variables posnatales de los neonatos incluidos en el presente estudio. • Mencionar las características de la evaluación oftalmológica del infante prematuro atendido en el Hospital María Auxiliadora. 	<p>oxígeno no son factores de riesgo para la severidad de la retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.</p>	<p>(sexo del neonato, edad gestacional, peso al nacer), variables posnatales (pequeño para edad gestacional, síndrome de distress respiratorio, ventilación mecánica, soporte con oxígeno, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, transfusiones sanguíneas), y variables oftalmológicas (zona, estadio, enfermedad plus).</p>	<p>todos los neonatos prematuros que nacieron durante el año 2019 y que recibieron cribado para retinopatía del prematuro. Se incluyeron en el estudio todos aquellos infantes que hayan sido diagnosticados con retinopatía del prematuro.</p> <p>A partir de un estudio previo realizado sobre ROP en el HAMA, se logró estimar por sus datos que la proporción de controles, es decir, los pacientes con ROP no severo, expuestos a factores de riesgo fue en promedio de 71,87% (Toro Umbo, 2019). Y según otro estudio que evaluaba OR se</p>
--	--	---	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar si las variables relacionadas a las características generales del neonato (sexo, edad gestacional, peso al nacer) son factores de riesgo para severidad de retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019. 			<p>estimó un OR medio de 6,73 (Bas, Demirel, Koc, Ulubas Isik, Hirfanoglu, & Tunc, 2018, p. 1711).</p> <p>Estos datos sirvieron para emplear distintas formulas para el calculo del tamaño muestral donde resultó que se necesitaron 42 controles y 42 casos.</p>
--	--	--	--	---

	<ul style="list-style-type: none">• Determinar si las variables prenatales son factores de riesgo para severidad de retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.• Determinar si las variables relacionadas a las patologías del neonato son factores de riesgo para severidad de			
--	---	--	--	--

	retinopatía del prematuro en los infantes prematuros atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el 2019.			
--	--	--	--	--