

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“FACTORES DE RIESGO
EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO –ROP–”**

Estudio analítico de 273 casos y 546 controles,
realizado en la Unidad Nacional de Oftalmología
y Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS–,
revisión 2009-2011

julio-agosto 2012

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

**María Teresa Cifuentes Noriega
Yennifer Paola Esquivel Arévalo**

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2012



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Las estudiantes:

María Teresa Cifuentes Noriega	200510158
Yennifer Paola Esquivel Arévalo	200614279

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"FACTORES DE RIESGO
EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO -ROP-"**

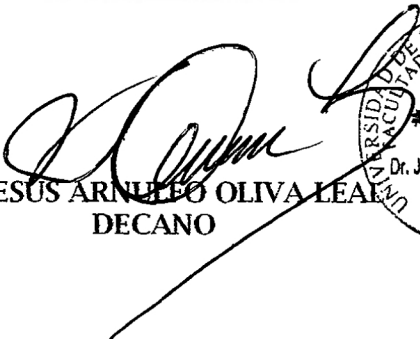
Estudio analítico de 273 casos y 546 controles,
realizados en la Unidad Nacional de Oftalmología
y Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS,
revisión 2009-2011

julio-agosto 2012

Trabajo asesorado por la Dra. Ana Lucía Asturias y revisado por el Dr. Julio Alberto Palencia Palomo, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, cinco des septiembre del dos mil doce


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO





El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que las estudiantes:

Maria Teresa Cifuentes Noriega
Yennifer Paola Esquivel Arevalo

200510158 ✓
200614279 ✓

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**"FACTORES DE RIESGO
EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO -ROP-"**

Estudio analítico de 273 casos y 546 controles,
realizados en la Unidad Nacional de Oftalmología
y Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-,
revisión 2009-2011

julio-agosto 2012

El cual ha sido revisado y corregido por el Profesor de la Unidad de Trabajos de Graduación -UTG- Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, cindo de septiembre del dos mil doce.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador



Guatemala, 14 de agosto del 2012

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

Le informo que las estudiantes abajo firmantes:

María Teresa Cifuentes Noriega

Yennifer Paola Esquivel Arévalo



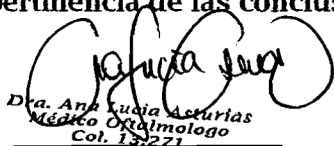
Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**"FACTORES DE RIESGO
EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO -ROP-"**

Estudio analítico de 273 casos y 546 controles,
realizados en la Unidad Nacional de Oftalmología
y Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-,
revisión 2009-2011

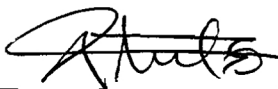
julio-agosto 2012

Del cual como asesora y revisor nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Dra. Ana Lucía Asturias
Médico Oftalmólogo
Col. 13221

Asesora
Firma y sello



Revisor
Firma y sello
Reg. de personal 12283

Julio Alberto Palencia Palencia
MÉDICO ✓ CIRUJANO
Colegiado 1492

RESUMEN

Objetivo: Analizar si existe asociación entre los factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011. **Metodología:** Se realizó un estudio analítico de 273 casos y 546 controles (1 a 2). Se elaboró tablas de 2X2 de cada una de las variables a estudio, identificando si existe asociación mediante la prueba de chi cuadrado, midiendo la fuerza de asociación mediante odds ratio y cuantificando el riesgo adicional mediante riesgo atribuible. **Resultados:** La prevalencia de ROP en la muestra estudiada fue 33%. Se encontró relación estadísticamente significativa entre el peso al nacer, la edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante, antecedente de enfermedad materna, y el desarrollo de ROP. Se encontró mayor fuerza de asociación entre peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y el desarrollo de ROP. Se encontró un riesgo adicional de desarrollar ROP con la exposición a los factores de riesgo peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas y uso de surfactante. **Conclusiones:** Existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula en relación a los factores de riesgo: peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y antecedente de enfermedad materna, en los que se menciona que existe asociación. No así, con el resto de factores: dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, ni antecedente de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa.

Palabras clave: Factores de riesgo, retinopatía del prematuro, asociación.

ÍNDICE	Página
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	5
3. MARCO TEÓRICO	7
3.1 Contextualización del área de estudio	7
3.2 Definiciones	7
3.2.1 Prematurez	7
3.2.2 Retinopatía de la prematurez	8
3.2.2.1 Desarrollo de la vasculatura retinal	9
3.2.2.2 Patogénesis	11
3.2.2.3 Riesgo o factores asociados	14
3.2.2.4 Clasificación	23
3.2.2.5 Tratamiento	27
4. HIPÓTESIS	31
5. METODOLOGÍA	33
5.1 Tipo y diseño de la investigación	33
5.2 Unidad de análisis	33
5.3 Población y muestra	33
5.4 Selección de los sujetos a estudio	35
5.5 Definición y Operacionalización de variables	35
5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a realizar en la recolección de datos	39
5.7 Plan de procesamiento y análisis de datos	40

5.8. Alcances y límites de la investigación	43
5.9 Aspectos éticos de la investigación	43
6. RESULTADOS	45
7. DISCUSIÓN	49
8. CONCLUSIONES	53
9. RECOMENDACIONES	55
10. APORTES	57
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	59
12. ANEXOS	63

1. INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro (ROP), por sus siglas en inglés “Retinopathy of Prematurity” es una enfermedad que afecta preferentemente a los recién nacidos prematuros de bajo peso y cuya etiopatogenia ha sido relacionada con la utilización del oxígeno y con diversos factores de riesgo que son motivo de controversia. (1) La progresión a ROP avanzada ocurre en un número significativo de infantes y puede llevar a un impedimento visual severo e incluso a ceguera completa unilateral o bilateral en algunos casos. (2)

En el mundo hay aproximadamente 285 millones de personas con discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegas y 246 millones presentan baja visión. Aproximadamente un 90% de la carga mundial de discapacidad visual se concentra en los países en desarrollo. El 80% del total mundial de casos de discapacidad visual se pueden evitar o curar. (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó en el 2009 el Plan de acción para la prevención de la ceguera y la discapacidad visual, 2009-2013, a modo de hoja de ruta para los Estados Miembros, la Secretaría de la OMS y los asociados internacionales. La labor de la OMS en este ámbito se centra en reforzar los esfuerzos desplegados a nivel nacional y de países para la eliminación de la ceguera evitable. En los niños, las causas principales de ceguera evitable son las cataratas, la retinopatía del prematuro y la avitaminosis A. (3)

La OMS y el Organismo Internacional de Prevención de la Ceguera, conjuntamente prestan su apoyo a la iniciativa «Visión 2020: El derecho a ver». El objetivo de Visión 2020 es eliminar la ceguera evitable para el año 2020. “Las últimas investigaciones indican que el número de personas que padecen ceguera evitable va en aumento. La OMS está resuelta a contrarrestar esa tendencia. (4)

La prevalencia de la ROP en Guatemala es del 41% de los infantes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, según un estudio de casos y controles realizado en el año 2009. (5) El 10% de los niños afectados por ROP evoluciona a ceguera completa unilateral o bilateral. (6)

La ROP puede causar ceguera. (2) Las implicaciones sociales de la ceguera incluyen dificultades para el manejo personal y en el hogar, dificultades para la marcha, para la lecto-escritura, dificultades vocacionales y recreativas. Los costos que suponen la educación, la rehabilitación y la pérdida de productividad por causa de la ceguera tienen

importantes repercusiones en las personas, las familias, las comunidades y las naciones, en particular en las zonas más pobres del mundo. La percepción cultural de la ceguera trae como consecuencia la exclusión de un grupo social debido a que poseen una enfermedad discapacitante. (4)

La pregunta general de investigación planteada fue: ¿Existe asociación entre los factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología, e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Hospital de Gineco Obstetricia, del año 2009 al 2011? Entre las preguntas específicas están: ¿Cuál es la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de ROP?, ¿Cuál es el riesgo adicional de ROP relacionado con la exposición a los factores de riesgo presentados? y ¿Cuál es la prevalencia de ROP en la población estudiada?

El objetivo general del estudio fue analizar si existe asociación entre los factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011. Entre los objetivos específicos están: medir la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de ROP, cuantificar el riesgo adicional de desarrollar ROP relacionado con la exposición a los factores de riesgo, y establecer la prevalencia de ROP.

Se realizó un estudio analítico de casos y controles. Se elaboró tablas de 2X2 de cada una de las variables a estudio, identificando si existe asociación mediante la prueba de chi cuadrado, midiendo la fuerza de asociación mediante odds ratio y cuantificando el riesgo adicional mediante riesgo atribuible.

La prevalencia de ROP en la muestra estudiada fue 33%. Se encontró relación estadísticamente significativa entre el peso al nacer, la edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante, antecedente de enfermedad materna, y el desarrollo de ROP. Se encontró mayor fuerza de asociación entre peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y el desarrollo de ROP. Se encontró un riesgo adicional de desarrollar ROP con la exposición

a los factores de riesgo peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas y uso de surfactante.

Existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula en relación a los factores de riesgo: peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y antecedente de enfermedad materna, en los que se menciona que existe asociación. No así, con el resto de factores: dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, ni antecedente de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

- 2.1** Analizar si existe asociación entre los factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.

Objetivos específicos

- 2.2** Medir la fuerza de asociación que existe entre los factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.
- 2.3** Cuantificar el riesgo adicional de desarrollar ROP relacionado con la exposición a los factores de riesgo presentados en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.
- 2.4** Estimar la prevalencia de ROP en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Contextualización del área de estudio

Guatemala es un país en el cual se ha logrado mejorar los cuidados intensivos neonatales y con ello se ha aumentado la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer; lo cual ha traído complicaciones como la ROP, entre otras. (6)

El estudio se realizó en dos hospitales de 3er nivel de la ciudad de Guatemala, que cuentan con departamento de neonatología; el Hospital Roosevelt, cubierto por la Unidad Nacional de Oftalmología (UNO), y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social cubierto por el Hospital de Gineco Obstetricia (IGSS). La UNO es una institución especializada en servicios de salud visual en Centroamérica; es auto sostenible, no lucrativa y trabaja a través de programas de atención, prevención e investigación. Se ha desarrollado en la UNO un programa de detección de pacientes con ROP, en los servicios de neonatología del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt. En el IGSS Hospital de Gineco Obstetricia, un médico oftalmólogo pediatra se encarga de la evaluación oftalmológica de los neonatos prematuros, para la detección de pacientes con ROP, en el servicio de alto riesgo, y en la clínica de seguimiento especial del programa "Madre canguro".

Se tomó en cuenta todos los expedientes de pacientes nacidos antes de las 37 semanas, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, que fueron evaluados en busca de ROP que cumplieron con las definiciones de caso y control, respectivamente. En una población de 340 prematuros del Hospital Roosevelt y 300 del IGSS. Se obtuvo según la fórmula para poblaciones finitas, 140 casos en el Hospital Roosevelt y 133 casos en el IGSS. Se tomó dos controles por cada uno de los casos, es decir, 280 controles del Hospital Roosevelt y 266 controles del IGSS. En el período comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011. Se analizó la asociación que existe entre los factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP.

3.2 Definiciones

3.2.1 Prematurez

Las mejoras dramáticas continuas en la resucitación y cuidado de infantes prematuros muy pequeños han dado como resultado un aumento de los índices de supervivencia, incluso en aquellos infantes con un peso al nacer de 1000g o menos. Lamentablemente, esta supervivencia aumentada también ha llevado a

niveles aumentados de discapacidad y defectos asociados. La presencia o ausencia de la Retinopatía de la Prematurez (ROP) ocupa mucha atención de los oftalmólogos al cuidado de niños prematuros, pero otras dificultades oculares, neurológicas o del desarrollo podrían últimamente ser más importantes en definir la discapacidad del niño. (1)

La ROP alcanzó proporciones epidémicas entre 1948 y 1954. Cerca del 30% de infantes pretérmino sufren de enfermedad pulmonar crónica. La incidencia de secuelas neurológicas en infantes con enfermedad pulmonar crónica ha sido reportada ser más alta que en infantes con bajo peso al nacer sin complicaciones pulmonares crónicas. (40% versus 6%). Debiera resaltarse, sin embargo, que el impedimento en el desarrollo de bebés prematuros con enfermedad pulmonar crónica está más asociado a la hemorragia interventricular (con o sin hidrocefalia y leucomalacia periventricular) que a la enfermedad pulmonar per se. Estudios longitudinales del desarrollo a largo plazo sugieren que esto contribuye al aumento en la incidencia de dificultades óculo-motoras, otros problemas perceptuales y de inteligencia. (1,2)

Desordenes oculares específicos también son encontrados con mayor frecuencia en infantes prematuros que han desarrollado hemorragia interventricular o que tienen leucomalacia periventricular. (1)

Bebés prematuros con ROP tienen índices más elevados de miopía que aquellos sin ROP. Sorpresivamente, el tratamiento de ROP con crioterapia solo tiene un efecto menor en el desarrollo de errores refractivos. Actualmente no existe consenso concerniente a que el uso de terapia láser, tenga menos efecto en el desarrollo de errores refractivos que la crioterapia. (1)

3.2.2 Retinopatía de la prematurez

La Retinopatía de la Prematurez (ROP), es una enfermedad que ocurre en infantes prematuros y afecta los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo. Resulta en el desarrollo de cortocircuitos vasculares, formación de neovascularización, y, en sus formas más severas, desprendimiento traccional de la retina. El desarrollo de cortocircuitos vasculares retinales y neovascularización en la ROP se cree está relacionado a isquemia local. La progresión a ROP avanzada ocurre en un número significativo de prematuros y puede llevar a un impedimento visual severo e incluso a ceguera completa unilateral o bilateral en

algunos casos. Los avances tecnológicos recientes en neonatología han incrementado el índice de supervivencia de infantes de muy bajo peso al nacer, lo cual ha llevado a un aumento correspondiente en la incidencia de la ROP. La mayoría de infantes que desarrollan alguna forma de ROP la desarrollan alrededor de las 32 semanas de edad postmenstrual. (2,6)

La retinopatía de la prematurez fue reportada por primera vez en 1942 por Terry, quien publicó una descripción de los hallazgos histológicos de lo que ahora sería considerado el estadio final de la enfermedad cicatrizal. A medida que más casos fueron reportados, se volvió evidente que esta condición, para ese entonces conocida como Fibroplasia Retrolental (FRL), estaba confinada para infantes prematuros y era un desorden de la vasculatura retinal inmadura. Estudios retrospectivos demuestran que fue extremadamente raro antes de 1940. Owens y Owens demostraron que la retinopatía se desarrolló postnatalmente en infantes que tenían una evaluación de fondo de ojo normal al nacimiento. La ROP subsecuentemente se convirtió en la causa principal de ceguera en niños de los Estados Unidos, y una epidemia similar de ROP fue vista en ciertos países de Europa durante 1940-1950. (1,2)

Apoyando la sugerencia de Campbell que el apareamiento de esta condición en este momento podría estar relacionada temporalmente a la introducción de oxigenoterapia en el cuidado de prematuros, se acumuló evidencia para apoyar el concepto de un efecto tóxico del oxígeno en la vasculatura retinal inmadura. Esta observación clínica fue apoyada por estudios experimentales, y la evidencia acumulativa llevó a la restricción del uso de oxígeno en neonatos pretérmino. Aunque esto condujo a una dramática disminución de la incidencia, la ROP no fue erradicada por completo, y ahora está claro que aunque el oxígeno permanece como factor principal, muchos otros factores como el peso al nacer, edad gestacional, terapia transfusional entre otros juegan un papel en la patogénesis de la ROP. La historia de la investigación científica de la patogénesis de la ROP comprende una lectura fascinante y ha sido revisada comprensivamente. (1)

3.2.2.1 Desarrollo de la vasculatura retinal

La angiogénesis puede ocurrir de diferentes formas en animales mamíferos. El entendimiento del desarrollo vascular ha aumentado

recientemente, en general y con respecto a la circulación de la retina. Como regla, la vasculatura retinal se desarrolla para satisfacer la demanda metabólica de la retina, con la excepción de la región foveal, la cual tiene un patrón vascular muy diferente, para que en etapas tempranas del desarrollo cuando la retina es delgada reciba todos sus nutrientes de la coroides subyacente. La coroides es vascularizada cerca de la 6ta semana de edad gestacional, pero con la densidad neural y el grosor retineano aumentando, la circulación coroidea por si sola no puede satisfacer todas las necesidades de la retina y una circulación retinal separada es requerida. Consecuentemente en la semana 14- 15 de gestación, la vascularización retinal comienza. Esto comprende dos procesos principales: vasculogénesis y angiogénesis. El comienzo es la formación de vasos primarios de células precursoras indiferenciadas en la superficie retinal, mientras la angiogénesis es surgimiento de estos vasos para crear una vasculatura secundaria en la profundidad de la retina. Células vasculares endoteliales, microglia, pericitos y astrocitos, todos migran centrífugamente desde el disco óptico, proliferan, y se alinean en cordones vasculares que desarrollan luz y continúan su diferenciación a una red capilar. Los capilares recién formados luego se remodelan y forman una red vascular retinal madura con áreas libres de capilares, lo cual en el vocablo moderno indica que el tejido retinal responde al exceso o falta de oxígeno inhibiendo o induciendo crecimiento en su microvasculatura para que el suplemento de oxígeno concuerde con los requerimientos metabólicos de la retina. (1,7)

El incremento maduro normal del grosor de la retina genera hipoxia local fisiológica justo por delante de los vasos retinales en desarrollo. Los astrocitos en esta región hipóxica responden secretando Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), que subsecuentemente estimula la migración, diferenciación y proliferación endotelial. El Factor de Crecimiento Vascular Endotelial dependiente de oxígeno juega un papel en todas las etapas del desarrollo vascular; sin embargo, otros factores además del VEGF están involucrados. Uno de estos es el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF-1) independiente de oxígeno, que controla la activación del VEGF, así que niveles bajos del mismo resultan

en la reducción de la supervivencia y crecimiento de las células vasculares endoteliales. (1)

La retina nasal está vascularizada cerca de las 32 semanas de edad gestacional y la retina temporal justo entre las 42 y 45 semanas post-gestacionales. La apariencia oftalmoscópica de la retina no vascularizada es blanco-grisácea, su extensión está relacionada con el grado de inmadurez. Los vasos retineanos en el infante pretérmino son más finos, relativamente rectos, y ahusados a medida que terminan alrededor de la periferia gris avascular. La región foveal solo se diferencia oftalmoscópicamente alrededor del término y el reflejo foveolar se desarrolla después. (1)

3.2.2.2 Patogénesis

La ROP es un desorden retinal pediátrico que tiene un impacto importante en el pronóstico visual. La aceptación que la introducción de oxigenoterapia para infantes pretérmino jugaba un rol mayor en la epidemiología de la ROP en 1940-1950 llevó a un período de restricción de oxígeno y a la anticipación en la disminución de esta condición causante de ceguera. Desafortunadamente, esto demostró no ser del todo cierto-“Que una sola maniobra acabaría con la ROP es ingenuo, en la luz del entendimiento actual de la condición”-. Ha existido un vaivén de opiniones no escritas que expresan que el oxígeno es el único factor causante de ROP, en contraste con la visión opuesta que el oxígeno juega un pequeño o ningún rol en su desarrollo: ambas incorrectas. Es ahora evidente que muchos factores pueden estar involucrados en su patogenia, pero el oxígeno permanece como factor principal. Actualmente la ROP no es del todo prevenible, pero la evidencia presentada más adelante demuestra que un control médico meticuloso es vital no solo para el bienestar general del bebe, sino también para mantener la ROP, especialmente la ROP severa, en un mínimo. (1,8)

Una exhaustiva revisión de la vasta literatura sobre este tema está fuera del alcance de esta revisión pero algunos de los factores relacionados más importantes del desarrollo de ROP se discuten. (1)

Primero se mencionan dos teorías en la patogénesis de la ROP que son ahora históricas. De acuerdo con la -“Primera teoría clásica”- desarrollada por Ashton y Patz, la ROP (en ese entonces llamada RLF) consiste en dos fases de igual importancia. Primero, hay una fase hiperóxica, la fase en oxígeno que causa constricción arteriolar en la retina y vaso-obliteración irreversible, y disolución de las células endoteliales de los capilares de la retina. Esto es seguido por la segunda fase, en la remoción del ambiente hiperóxico, la fase en aire que está caracterizada por una respuesta vaso proliferativa inducida por la isquemia causada por el cierre capilar de la primera fase. (1)

La -“Segunda teoría de la unión GAP”-, propuesta por Kretzer y Hittner, está basada en la actividad de las células en eje mesenquimales precursoras de los capilares de la retina. Estos autores fueron incapaces de identificar necrosis de células endoteliales, como hubiese creído esperado por la vaso-obliteración, ni evidencia de isquemia retinal. Las células en eje mesenquimales migran centrífugamente del disco óptico, y esas células se canalizan para formar capilares justo por detrás de las células guía en avance. Bajo condiciones normales in útero este proceso procede sin impedimento, pero bajo condiciones extrauterinas relativamente hiperóxicas, las uniones GAP aparecen entre células en eje adyacentes. La formación de uniones GAP interfiere con la migración normal y la formación vascular, y los factores angiogénicos secretados por células en eje dañadas disparan la respuesta neovascular. (1)

Los conceptos actuales de la patogénesis de la ROP son una extensión lógica de ambas teorías. Pero con un mayor entendimiento de los eventos a nivel celular. Como se mencionó, el VEGF es secretado en respuesta a la hipoxia fisiológica de la retina avascular en madurez justo por delante de las células guía en avance de los vasos retinales. La hiperoxia causa el cese del crecimiento vascular y el cierre de partes de la vasculatura retinal por medio de apoptosis y regresión capilar excesiva con la consecuente isquemia retinal. Esta isquemia retinal tiene el efecto de disimular la sobreproducción del VEGF, resultando en neovascularización conocida como ROP. Recientemente dos fases de VEGF-A han sido diferenciadas. Primero, está su rol de sostén vascular, el cual está reducido por la

hiperoxia, causando una disminución en la regulación del VEGF-A con cese del crecimiento vascular y regresión capilar. Segundo es el aumento en la regulación del VEGF-A por hipoxia, consecuencia de la fase uno, y la vasoproliferación resultante conocida como ROP. Existen dos VEGF-A en la retina del ratón (VEGFR-1 y VEGFR-2). El receptor VEGFR-1 es concerniente al apoyo de la supervivencia de los vasos retinales (Fase 1), pero no a la permeabilidad y proliferación, la cual es mediada por el VEGFR-2. (1)

Otros factores como el IGF-1, un factor de crecimiento somático, también ha estado implicado en controlar la activación del VEGF, así cuando el IGF-1 es bajo los vasos no crecen. El IGF-1 fetal, cuyos niveles aumentan en el segundo y tercer trimestre, está provisto principalmente por la placenta, así que los niveles decaen luego del nacimiento pretérmino. El IGF-1 independiente de oxígeno y el VEGF dependiente de oxígeno son complementarios y sinérgicos, y IGF-1 permite al VEGF funcionar a máximo a niveles bajos. Niveles séricos bajos de IGF-1 se ha dicho que predicen la ROP, pero IGF-1 se expresa en numerosos tejidos y niveles séricos bajos por lo tanto, podría ser un marcador general de un bebe enfermo con riesgo de ROP en lugar de un marcador específico para enfermedad retinal. Los estudios experimentales permitieron ofrecer más temprano un número emocionante de opciones terapéuticas, tales como selectividad estimulante del receptor VEGFR-1 pero no del receptor VEGFR-2, o el remplazo de IGF-1 en infantes pretérmino. La aplicación a infantes humanos está a la espera. (1)

En lugar de desechar por completo la teoría clásica y de la unión GAP es pertinente considerar sus similitudes con la teoría actual del VEGF. En las tres, la vasculogénesis normal está impedida, y todas giran en torno a que es un insulto oxidativo. Búsquedas recientes explican por qué la hiperoxia es importante en la fase inicial y cómo el cierre vascular es la consecuencia de la disminución del VEGF en lugar de una acción citotóxica directa en los vasos retinales. Tal vez Kretzer y Hittner fueron incapaces de encontrar necrosis celular endotelial, ya que este no es un hallazgo de apoptosis, el cual es el proceso, consecuente a la desregulación del VEGF, por la cual la retracción capilar ocurre. No todos

los componentes de las teorías tempranas de la patogénesis de ROP pueden ser incorporadas a los conceptos actuales. La separación temporal de las fases de oxígeno y aire de la teoría clásica de la vasoproliferación de la ROP después de la remoción de oxígeno no refleja la situación del infante humano, una observación importante para el diseño de un protocolo de tamizaje. La retinopatía del prematuro no es una enfermedad prevenible de una forma simple causada por una administración de oxígeno inapropiada. (1,9)

3.2.2.3 Riesgo o factores asociados

Muchos factores han estado implicados en el desarrollo de esta condición, pero si cada uno es independientemente significativo en la causalidad de la ROP o simplemente un factor indicativo asociado de un neonato enfermo está en muchas instancias pendiente de determinar. El enorme problema de registrar, coleccionar, y analizar datos intermitentemente obtenidos de neonatos enfermos cuyo estado puede fluctuar ampliamente e impredeciblemente, de minuto a minuto, no debe ser subestimado. (1,10)

Tantos factores han sido asociados con la ROP que no pueden ser considerados individualmente aquí, pero incluyen:

1. Factores maternos tales como complicaciones del embarazo o el uso de beta-bloqueadores; y
2. Factores fetales incluyendo hipercarbia, sepsis, deficiencia de vitamina E, hemorragia interventricular, apnea recurrente, síndrome de distrés respiratorio, surfactante, tratamiento con indometacina para ductus arteriosus persistente, luz, y el tipo de unidad neonatal. (1)

Algunos, pero no todos estos factores son considerados a continuación. El mecanismo por medio del cual algunos de estos factores generan la ROP podría no ser directamente causal. Por ejemplo, acidosis, la cual ha sido reportada como un factor de riesgo independiente para la ROP, podría actuar causando dilatación retino vascular, por lo tanto aumentando la entrega de oxígeno a los tejidos retinales. (1)

3.2.2.3.1 *Peso al nacer y edad gestacional*

El mayor factor de riesgo de ROP es el grado de inmadurez el cual es medido por cualquiera el peso al nacer o edad gestacional. Aunque estos dos parámetros están altamente correlacionados esta relación no es consistente como en la restricción del crecimiento intrauterino. Además, el asesoramiento de la edad gestacional, especialmente para los neonatos más inmaduros es proclive a la falta de acuciosidad. Como fue establecido antes ambos la incidencia y la severidad de la ROP están inversamente relacionados al peso al nacer y a la edad gestacional, con el primero siendo el predictor más poderoso.¹ Cuanto más bajo sea el peso al nacer y la edad gestacional, mayores son las probabilidades de desarrollar ROP.

(11)

3.2.2.3.2 *Oxígeno*

Campbell fue el primero en sugerir que el oxígeno suplementario era la causa para el incremento repentino en el número de infantes desarrollando Fibroplasia Retrolental (RLF) en los comienzos de 1940. Subsecuentemente, Ashton et al. y Patz usando modelos animales fueron capaces de demostrar el efecto tóxico del oxígeno en vasos inmaduros. Aunque muchos ensayos controlados comparando oxígeno suplementario alto y bajo en infantes prematuros luego confirmaron la relación entre oxigenoterapia y ROP, no ha sido posible en los últimos 40 años definir niveles seguros del uso de oxígeno para la práctica clínica. Los niveles más bajos de oxígeno usados de mediados a finales de 1950 redujeron la incidencia pero la ROP no fue eliminada, y hubo un incremento en ambas mortalidad neonatal y morbilidad neurológica. En realidad se estimó que por cada caso de ceguera prevenido por la restricción de oxígeno, cerca de 16 infantes murieron debido a una inadecuada oxigenación. Aunque este tema siempre ha sido desde entonces debatido, el punto es que ambos, la hipoxia e hiperoxia pueden tener serias consecuencias

para el neonato pretérmino. (1) Cuando el monitoreo de gasometría de sangre arterial estuvo disponible, se montó un estudio multicéntrico usando el análisis intermitente del oxígeno de la arteria umbilical, pero falló en demostrar alguna relación entre ROP y la presión de oxígeno de la sangre arterial. Recientemente, un ensayo aleatorio controlado comparando el monitoreo continuo transcutáneo de oxígeno con los cuidados neonatales estándar fallaron en demostrar alguna reducción en la ROP en el grupo continuamente monitoreado, excepto en los infantes mayores en quienes la ROP es menos severa. Sin embargo, un re-análisis de estos datos específicamente estudió la relación entre presión de oxígeno arterial y retinopatía y encontró una asociación significativa entre la duración de la PO₂ sobre 80mmHg y la incidencia y severidad de la ROP. Vale la pena enfatizar que este estudio utiliza monitoreo continuo en lugar del intermitente empleado en estudios previos. La conclusión de Saito et al. que infantes extremadamente prematuros con oxígeno arterial fluctuante probablemente tienen un riesgo mayor de desarrollar ROP progresiva fue confirmada por Cunningham et al. y York et al. y la implicación clínica de estos cuatro estudios es que, con respecto al desarrollo de ROP, los niveles arteriales de oxígeno son particularmente críticos dentro de las primeras semanas luego del nacimiento (probablemente 4-6 semanas). (1)

La ROP puede desarrollarse en infantes pretérmino que nunca han recibido oxígeno y en infantes prematuros con enfermedad cardíaca cianotizante. Además, algunos estudios han sugerido una relación entre hipoxia neonatal y ROP, y en modelos animales la isquemia retinal podría llevar a los mismos cambios retinales de la hiperoxia. (1)

Que la hiperoxia y la hipoxia pudieran estar asociadas con ROP no es del todo contradictorio. Se ha postulado que mientras la hiperoxia relativa podría llevar a daño inicial de los capilares retinales es la isquemia subsecuente que actúa como un

estímulo para vasoproliferación. Este mecanismo explicaría la asociación de apnea recurrente y eventos cerebrales isquémicos con ROP y provee la información para la administración de oxígeno para el tratamiento de ROP en animales experimentales. Extendiendo esta idea al infante humano, un ensayo clínico en USA diseñado para determinar la eficacia y los riesgos del uso de la oxigenoterapia suplementaria para los niños cuyos ojos tenían estadios moderados de ROP (Enfermedad de Umbral) fue reportado en el año 2000. Al diagnóstico de la Enfermedad Pre-Threshold en uno o ambos ojos, los infantes fueron asignados al azar para recibir tratamiento convencional de oxígeno con metas de pulsioximetría de 89% a 94% de saturación o recibir tratamiento con oxígeno suplementario con metas de pulsioximetría de 96% a 99%. Con 649 infantes durante el estudio de 5 años, el índice de progresión a Enfermedad de Threshold (definida como en el estudio CRYO-ROP) fue de 48% en los ojos de niños asignados al tratamiento convencional con oxígeno, comparado con 41% en los ojos de niños del grupo suplementario. El tratamiento con oxígeno suplementario también incrementó el riesgo de eventos pulmonares adversos incluyendo neumonía y enfermedad pulmonar crónica. (1,12)

Luego de cuatro décadas de investigación clínica, aunque no se ha demostrado ninguna relación directa entre niveles arteriales de oxígeno y ROP, revisando literatura pasada y reciente se demuestra que el oxígeno permanece firmemente como factor central en la patogénesis de la ROP. Investigaciones neonatales actuales están explorando los límites superiores e inferiores seguros de la saturación de oxígeno arterial. Observando primero niveles elevados, un ensayo aleatorio controlado, comparando rangos de saturación de oxígeno de 91%-94% contra 95%-98%, no reportó diferencia en el crecimiento del infante, el neurodesarrollo o los índices de ROP. Explorando qué constituye “el límite seguro inferior”, fue establecido, en parte, por un estudio reciente demostrando que bebés con niveles de saturación de la meta de 94%-98%(pero no medidos) tuvieron una incidencia

mucho mayor de ROP requiriendo tratamiento, comparado con aquellos localizados en niveles de saturación de la meta de 70%-90%, sin incremento de la morbilidad neurológica. Una caída en la incidencia de ROP estadio 3 siguiendo la introducción de un régimen de un manejo estricto de oxígeno que incluyó disminución de las fluctuaciones de oxígeno inspirado y evitando niveles elevados de saturación fue reportado. (1)

3.2.2.3.3. Dióxido de carbono

En el animal experimental, acidosis respiratoria o metabólica inducidas tanto por hipercarbia como por acetazolamida respectivamente inducen neovascularización retinal. En el humano, la acidosis ha estado asociada con el desarrollo de ROP, mientras la hipercarbia no. (1) Con respecto a la hipercarbia, Holmes ha informado sobre la retinopatía inducida por el dióxido de carbono en la rata recién nacida. Además, recientes trabajos en modelos animales y en cultivos tisulares muestran que la hipercarbia, aun sin ningún efecto hemodinámico, incrementa las isoformas de NO sintasa (NOS) en los vasos retinianos, con acción tóxica sobre éstos. Cuando la hipercarbia coexiste con una elevación de NO en la retina, las lesiones retinianas son mucho peores. Además, se ha demostrado claramente que la hipercarbia induce el desarrollo de los vasos y prolonga la activación de la NOS endotelial. (13)

3.2.2.3.4 Esteroides

Se ha reportado que los esteroides prenatales son protectores para el desarrollo de ROP, pero no se ha reportado tal beneficio con el uso de esteroides administrados luego del nacimiento. (1) La administración posnatal de dexametasona puede asociarse a retinopatía grave del prematuro. En un ensayo de distribución aleatoria realizado en niños con muy bajo peso al nacer (750 g) que se mantenían dependientes del respirador a los 15-25 días de edad, la dexametasona se asoció a una mayor proporción de

retinopatía del prematuro grave (56% frente al 45 %) y de necesidad de ablación (35% frente al 20 %). (13)

3.2.2.3.5 Origen étnico

Como la ROP afecta diferentes grupos étnicos ha atraído relativamente poco interés. Un estudio en el Reino Unido demostró que aunque los infantes asiáticos no eran más pequeños que sus contrapartes caucásicas, y tenían incidencia similar de ROP aguda fueron significativamente más propensos a desarrollar ROP severa. Infantes Africanos son menos propensos de desarrollar cualquier ROP. (1)

3.2.2.3.6 Factores genéticos

Además de los factores étnicos mencionados otros factores genéticos han estado implicados en la ROP severa, notablemente el gen de la enfermedad Norrie. Mutaciones del gen Norrie se han encontrado en algunos pacientes en Estados Unidos con ROP avanzada. Sin embargo, en Kuwait no se detectaron tales mutaciones aunque polimorfismos C597A del gen Norrie fueron mayores en etapas avanzadas de ROP. Aunque esto no alteró la secuencia de aminoácidos del gen Norrie, podrían influenciar la expresión de proteínas y posiblemente jugar un rol en la severidad de la ROP. Aunque esta línea de investigación es potencialmente de gran interés aún no ha alcanzado resultados que contribuyan a un mayor entendimiento de la patogénesis de la ROP. (1)

3.2.2.3.7 Nacimiento múltiple

Aunque el nacimiento múltiple per se no incrementa el riesgo de desarrollar ROP y gemelos concordantes se comportan de forma similar. Se ha reportado que para gemelos discordantes que el gemelo más pequeño tiene un riesgo mayor de desarrollar esta condición. (1)

3.2.2.3.8 Antioxidantes y vitamina E

Se ha sugerido que el relativo ambiente extrauterino hiperóxico causa la producción de radicales libres de oxígeno, la cual inhibe la migración de las células en eje y estimulan estas células para la producción de factores angiogénicos responsables de la ROP. Se ha discutido que la vitamina E puede suprimir este daño de radicales libres y esta es la base para la terapia con vitamina E en la ROP. Ciertamente un efecto supresor se ha demostrado en modelos animales. (1)

La vitamina E es un antioxidante importante en mantener la integridad de la célula, y el neonato pretérmino tiene niveles bajos comparado con el adulto o el infante a término. Para que esta sustancia se distribuya a los tejidos retinales internos, la proteína transportadora Proteína Ligadora Intersticial de la Retina (IRBP) es necesaria. Aún así la IRBP no está presente en la retina periférica hasta cerca de la semana 29 de gestación. Teóricamente la Glutación Peroxidasa Dependiente de Selenio, la cual es activa antes de las 29 semanas de gestación, podría ser el agente apropiado para ofrecer protección contra radicales libres para los neonatos muy inmaduros actuando a través del sistema antioxidante de la vitamina C. Otro agente neutralizante de radicales libres que podría actuar como un antioxidante es la bilirrubina aunque este efecto antioxidante no ha sido estipulado. (1)

El uso de vitamina E en la ROP fue sugerido por primera vez por Owens y Owens a finales de 1940 y retomado de nuevo por Johnson et al. Un remolino de ensayos clínicos en 1980 demostraron que aunque la vitamina E aparentemente no reduce la frecuencia de ROP, podría reducir su severidad. A pesar de estos hallazgos, se expresó preocupación acerca de los efectos secundarios de la vitamina E y sus métodos de administración, incluyendo sepsis y enterocolitis necrotizante, hemorragia retinal, y hemorragia intraventricular. El uso de vitamina E como un agente profiláctico no está recomendado aún, aunque Raju et al.

condujo un meta-análisis de RCTs de profilaxis de vitamina E, y reportó una reducción del 52% en la incidencia de ROP estadio 3 + e hizo una petición para la revaluación de el rol de esta sustancia. (1)

3.2.2.3.9 Transfusiones sanguíneas

Los infantes pretérmino debido a las transfusiones sanguíneas reciben hemoglobina de adulto. Como esta última se une al oxígeno con menos avidez que la hemoglobina fetal la curva de disociación de oxígeno es desviada de manera que más oxígeno es entregado, dejando los tejidos relativamente hiperóxicos. Esto podría aumentar el riesgo de ROP y aunque muchos estudios han demostrado una asociación entre ROP y transfusiones sanguíneas, esta asociación no fue confirmada por Brooks et al. No está claro si las transfusiones sanguíneas repetidas es un factor de riesgo independiente de ROP o simplemente otro indicador de un neonato muy enfermo. (1,11)

3.2.2.3.10 Surfactante

El uso de este agente ha reducido la mortalidad, la severidad del Síndrome de Distrés Respiratorio, y enfermedad pulmonar crónica en neonatos muy inmaduros. Aunque, estudios no han demostrado ninguna diferencia entre infantes tratados y no tratados. (1)

3.2.2.3.11 Standard de cuidado

Infantes nacidos en grandes unidades neonatales, se ha reportado que tienen menor incidencia y severidad de ROP. Aunque estas son las unidades de cuidado para los neonatos más enfermos e inmaduros, que estos tengan menos ROP es sorprendente y atribuido a la mejor calidad de cuidado que ellos proveen. Soporte tentativo para esta teoría viene de el hallazgo que comunidades de bebés con un rango más amplio de pesos al nacer y edades gestacionales están en riesgo de desarrollar ROP severa. (1)

3.2.2.3.12 Luz

La exposición temprana a la luz fue sugerida como factor causal en las primeras descripciones de esta enfermedad por Terry. Estudios realizados por Hepner et al. y Locke and Reese no aportaron evidencia de apoyo, pero en esta época el oxígeno suplementario podría bien haber enmascarado cualquier efecto de la luz. Se propuso que la luz podría, mediante el daño de tejidos retinales, generar radicales libres y por lo tanto causar ROP. El interés sobre la luz reapareció con el reporte de Glass et al. esa reducción en la iluminación de la unidad neonatal redujo la incidencia y la severidad de la ROP. Este hallazgo fue luego apoyado pero no universalmente, Un ensayo clínico prospectivo aleatorio, el estudio LIGHT-ROP, fue diseñado para examinar el efecto en la incidencia de ROP limitando la exposición a la luz en etapas tempranas de la vida y por lo tanto disminuyendo la formación de radicales libres en los ojos de infantes prematuros. Se colocaron parches sobre los ojos de infantes seleccionados al azar, todos los cuales tenían edades gestacionales menos de 31 semanas y pesos al nacer menos de 1251gr. Los parches fueron mantenidos hasta cuatro semanas luego del nacimiento o 31 semanas de edad post-concepcional, lo que sea más tarde. Entre los 188 infantes sobrevivientes que usaron parches durante el período neonatal, 54% desarrollaron ROP comparado con 58% de los 100 bebés en el grupo que no tenía parches. En este estudio, no parecía que la reducción de la luz en etapas tempranas de la vida disminuyera la probabilidad de desarrollar ROP. (1,11) La reducción de la luz no se asoció a la prevención de la retinopatía del prematuro. (13)

3.2.2.3.13 Sepsis

La septicemia se ha mostrado presente en la mayoría de casos graves de ROP. Especialmente la sepsis a *Cándida*. Diversos informes clínicos asocian la sepsis a *Cándida* con una proporción significativamente mayor de retinopatía grave del prematuro y tratamiento quirúrgico. La sepsis, como factor de riesgo, genera

una respuesta inflamatoria sistémica y posiblemente una alteración en la producción del factor de crecimiento vascular endotelial que altera la neovascularización de la retina, lo cual no se ha demostrado totalmente. (14,13)

3.2.2.3.14 Sexo

El sexo masculino tiene mayor predisposición a desarrollar ROP grave que el sexo femenino. (11)

3.2.2.3.15 Nutrición Parenteral

De la nutrición parenteral, se menciona que la administración temprana de lípidos puede exacerbar la producción de algún precursor del factor de crecimiento parecido a la insulina, pero esto aún esta en fase de investigación. (14)

3.2.2.3.16 Hemorragia interventricular o intraparenquimatosa

La hemorragia interventricular e intraparenquimatosa se ha asociado también a ROP. (14) Otros factores de riesgo investigados relacionados con la retinopatía del prematuro son: hipoxemia, déficit de vitamina A, inositol, persistencia del conducto arterioso, falta de lactancia materna, esteroides posnatales, administración precoz de hierro y utilización de eritropoyetina. (13)

3.2.2.4 Clasificación

La clasificación internacional de los estadíos agudos de ROP fue publicada en 1984 y en 1987 fue expandida para incluir una clasificación de Desprendimiento Retinal y Secuelas de ROP, remplazando la de Reese et al. Todos los estadíos de ROP se incluyen ahora en esta única clasificación. Por primera vez, fue posible una comparación directa entre centro y países, esto estimuló un flujo de investigaciones clínicas que ha tenido un mayor impacto en la práctica clínica a nivel mundial. Una revisión de la clasificación internacional está casi completa. (1)

La clasificación involucra describir la ROP mediante cuatro parámetros:

1. Severidad del estadio
2. Localización por zona
3. Extensión por horas del reloj de la retina circunferencial involucrada entre la retina vascular y avascular y,
4. Enfermedad de Plus (1)

Se ha desarrollado un número de gráficas en las cuales se registran los hallazgos clínicos. El fondo normal de un bebe extremadamente prematuro puede ser difícil de visualizar en detalle. Los vasos sanguíneos retinales son delgados y rectos. Con el tiempo incrementan normalmente en calibre y tortuosidad, pero anormalmente con ROP activa. (1)

3.2.2.4.1 Severidad

La ROP ha sido dividida en cinco estadios.

Grado 1

Existe una línea plana de demarcación blanco-grisácea separando la retina vascularizada de la no vascularizada. A menudo puede ser difícil de identificar. Los vasos retinales podrían pasar sobre la línea pero no la cruzan.

Grado 2

La línea de demarcación ha incrementado en volumen y se extiende fuera del plano de la retina. El color del borde podría ser blanco o rosado y pequeños lechos neovasculares podrían ser vistos posteriores al borde. Diferenciar el estadio 1 y el estadio 2 temprano no siempre es fácil.

Grado 3

El estadio 3 exhibe las características del estadio 2, pero está caracterizado por neovascularización extraretinal. Los nuevos vasos podrían ser continuos con, o discontinuos de, el borde posterior del limbo, o extendidos hacia el vítreo.

Grado 4

Este estadio está caracterizado por desprendimiento retinal subtotal, exudativo o traccional, que podría (4b) o no (4a) involucrar la fovea.

Grado 5

Existe un desprendimiento retinal total en forma de embudo. Este estadio se divide más adelante de acuerdo a las características del embudo. Sea que esté amplio o angosto anterior y posteriormente. (5a) abierto (5b) cerrado.

3.2.2.4.2 Enfermedad de Plus

Esta es una constelación de signos indicando la actividad de la ROP. Los primeros signos de Plus son tortuosidad de las arteriolas retinales y congestión de las venas retinales cerca del disco óptico. Luego, los vasos del iris se dilatan y la pupila no se dilata a midriáticos. Eventualmente el vítreo se vuelve nublado. Los signos de la Enfermedad de Plus podrían aparecer en cualquier estadio de ROP e incluso ocasionalmente como un precursor. El diagnóstico de la enfermedad de Plus está en contra de una fotografía estándar, y para el diagnóstico al menos dos cuadrantes deben estar involucrados. Cuando menos de dos cuadrantes están involucrados el término Pre-Plus puede ser usado. También es pertinente hacer notar que la enfermedad de Plus no se refiere a cambios vasculares en la retina periférica. Se sabe que el diagnóstico de la Enfermedad de Plus es crítico y es un indicador importante de ojos que tienen ROP severa, podría requerir tratamiento, y tiene un pronóstico desfavorable. (1)

3.2.2.4.3 Localización

La retina está dividida en tres zonas centradas en el disco óptico, en contraste con la organización de la retina neural, la cual se centra en la fovea. Zona 1 es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia disco-fovea cerca de 30°. Zona 2 se extiende del borde de la zona 1 a la ora serrata en el lado nasal y envuelve el

ecuador anatómico. Zona 3 incluye toda la retina temporal, superior, inferior anterior a la zona 2. Sin límites anatómicos identificando la zona 3, solo cuando la retina nasal está totalmente vascularizada se puede decir que la zona 3 ha sido tomada. Como se describe más adelante, ROP en la zona 1 tiene una apariencia atípica y usualmente no progresa de la zona 1 a la 3. (1)

3.2.2.4.4 Extensión

La extensión de la enfermedad es descrita en horas de reloj o mediante sectores de 30°. A medida que el examinador mira en los ojos la posición 3 en punto está a la derecha, en el lado nasal del ojo derecho en el lado temporal del ojo izquierdo. (1)

3.2.2.4.5 Regresión y resolución

El tiempo de resolución de la fase aguda de la retinopatía ha sido menos estudiado, debido a que una vez pasado el tiempo de intervención quirúrgica hay menos necesidad de vigilancia frecuente y meticulosa registrando detalles clínicos. El índice de regresión refleja la edad postmenstrual. El borde se adelgaza y se rompe. Luego los vasos crecen a través del borde hasta la retina avascular periférica. La lesión aguda de ROP se vuelve blanca y los vasos podrían ser vistos extendiéndose más allá de la lesión en la periferia. Las lesiones vaso proliferativas se vuelven fibróticas. Los estadios 1 y 2 pasan a completa resolución. El estadio 3 podría o no resolver, dependiendo de su severidad, y un signo de fallo de completa resolución es el desprendimiento de retina. (1)

Cambios cicatrizales avanzados involucrando el vítreo anterior y la retina podrían empujar el diafragma lente-iris hacia adelante y causar superficialización de la cámara anterior, glaucoma, y descompensación corneal. En tales casos la lensectomía está indicada para aliviar el glaucoma de ángulo cerrado. (1)

3.2.2.5 Tratamiento

3.2.2.5.1 Profilaxis

Aunque no hay un tratamiento profiláctico obvio en el horizonte existe un número de factores que podrían minimizar la incidencia y severidad de la ROP o reducir el índice de progresión, probablemente mejorando el pronóstico. Esto incluye el cuidado neonatal estándar, la administración de oxígeno y la vitamina E. (1)

3.2.2.5.2 Fase aguda de retinopatía de la prematurez

La crioterapia y la fotocoagulación xenón arc fueron las primeras utilizadas para la ROP aguda a finales de 1960 seguidas por el láser de argón. Sin embargo, no fue sino hasta 1988 que se probó que la terapia retinal ablativa tenía un efecto beneficioso en retinopatía severa seguida de la publicación del reporte preliminar del Estudio Multicéntrico de Crioterapia para la Retinopatía de la Prematurez. (1)

3.2.2.5.3 Criterios para el tratamiento

El objetivo del tratamiento es remover el estímulo para el crecimiento vascular mediante la ablación de la retina periférica avascular. Cualquiera la crioterapia o el láser pueden ser utilizados, y aunque ambos son efectivos, el láser es ahora la modalidad de elección por la vasta mayoría de oftalmólogos (93% en el estudio STOP-ROP). Aunque en la mayoría de instancias el tratamiento es aplicado a los 360° de la circunferencia retinal, la ablación parcial es algunas veces considerada para la enfermedad localizada. (1)

3.2.2.5.4 Crioterapia

La crioterapia se aplica a la zona avascular anterior a, y evitando, la lesión aguda de ROP. Las lesiones de crioterapia son aplicadas circunferencialmente. El final de la crioterapia es la apariencia blanquecina de la retina debido a la congelación.

Usualmente no es necesario abrir la conjuntiva a menos que la lesión sea tan posterior que la sección posterior de la zona avascular no pueda ser alcanzada. (1)

En ausencia de ROP activa no es necesario re-tratar todas las áreas. Complicaciones oculares de la crioterapia incluyen edema palpebral, laceraciones y hemorragia de la conjuntiva, y hemorragia pre-retinal del vítreo. (1)

3.2.2.5.5 Láser

La fotocoagulación con láser se realiza con equipo de láser diodo 810. El haz de láser alcanza la retina avascular a través de la pupila dilatada por lo que la posibilidad de daño de esclera y tejidos circundantes es mínima.

Toda ROP tipo 1 debe ser tratada antes de las 72 horas de hecho el diagnóstico, ya que una vez que alcanza la enfermedad umbral, la regresión espontánea es baja y sobre el 95% de los casos evoluciona naturalmente hacia un desprendimiento de retina.

Algunos de los pacientes tratados con láser, aunque este haya sido aplicado correctamente, pueden mantener una progresión de la enfermedad con incluso un empeoramiento progresivo, si no se ha producido un desprendimiento de retina, se puede reaplicar láser (16)

3.2.2.5.6 Nuevas Terapias

Con el mejor conocimiento de la etiopatogenia de la ROP, en que el aumento de los niveles del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) se relacionan directamente con la aparición de los vasos de neo formación (angiogénesis), y que el mecanismo mediante el cual el láser actuaría sería por la destrucción de la retina avascular que produce este factor, se están utilizando, aún en etapa de investigación, factores que mediante su unión a VEGF, lo inactivan, con resultados prometedores, pero sin estudios a largo plazo que avalen su inocuidad en prematuros.

Este es el caso de bevacizumab (Avastin), un fragmento de anticuerpo monoclonal que se inyecta en el vítreo y liga todas las isoformas de VEGF. Dado las características del vítreo del prematuro y el alto peso molecular de este fragmento de anticuerpo, disminuye la posibilidad de penetrar a la retina, lo que podría potencialmente afectar el desarrollo de esta y por otra parte tiene menos posibilidad de salir del ojo hacia la circulación general. La FDA aprobó su uso en las enfermedades oculares neovasculares del adulto y en algunos tipos de cánceres terminales. (17)

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis Nula (Ho)

No existe asociación entre la exposición a los factores de riesgo: edad gestacional, peso al nacer, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia interventricular e intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna, y el desarrollo de ROP.

4.2 Hipótesis Alterna (Ha)

Existe asociación entre la exposición a los factores de riesgo: edad gestacional, peso al nacer, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia interventricular e intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna, y el desarrollo de ROP.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio analítico de casos y controles.

5.2 Unidad de análisis

5.2.1 Unidad primaria de muestreo

Historias clínicas de los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de edad gestacional, con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología, y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.

5.2.2 Unidad de análisis

Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en las historias clínicas de los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de edad gestacional, con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología, y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.

5.2.3 Unidad de información

Historias clínicas de los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de edad gestacional, con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología, y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.

5.3 Población y muestra

5.3.1 Población y universo

Se tomó en cuenta todos los expedientes de pacientes nacidos antes de las 37 semanas, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, que fueron evaluados en busca de ROP que cumplieron con las definiciones de caso y control, respectivamente. En una población de 340 prematuros del Hospital Roosevelt y 300 del IGSS.

5.3.2 Marco muestral

640 historias clínicas de los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011.

5.3.3 Muestra

En una población de 340 prematuros del Hospital Roosevelt y 300 del IGSS. Se obtuvo según la fórmula para poblaciones finitas 140 casos en el Hospital Roosevelt y 133 casos en el IGSS. Se tomó dos controles por cada uno de los casos, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a la fecha de nacimiento del caso correspondiente, es decir, 280 controles del Hospital Roosevelt y 266 del IGSS, del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

- N = Total de la población
- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en este caso deseamos un 3%).

$$n = \frac{300 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2 * (300 - 1) + 1.96^2 * 0.05 * 0.95} = \frac{54.74}{0.451} = 121 + 10\% = 133$$

$$n = \frac{340 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2 * (340 - 1) + 1.96^2 * 0.05 * 0.95} = \frac{62.04}{0.487} = 127 + 10\% = 140$$

5.4 Selección de los sujetos a estudio

5.4.1 Definición de caso

Paciente nacido antes de las 37 semanas de gestación, femenino o masculino, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, que haya sido evaluado por un

especialista o médico residente de oftalmología de ambas instituciones durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011, que haya desarrollado ROP, en la Unidad Nacional de Oftalmología o Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Hospital de Gineco Obstetricia.

5.4.2 Definición de control

Paciente nacido antes de las 37 semanas de gestación, femenino o masculino, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, que haya sido evaluado por un especialista o médico residente de oftalmología de ambas instituciones durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011, que no haya desarrollado ROP, en la Unidad Nacional de Oftalmología o Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Hospital de Gineco Obstetricia.

5.5 Definición y operacionalización de variables

(Ver siguiente página).

Definición y Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO
Edad gestacional	Es la edad determinada por el clínico que evalúa al recién nacido medido por semanas de acuerdo a las escalas de Ballard.	Se obtendrá información de la boleta de recolección de datos sobre la edad determinada por el clínica al momento del nacimiento, anotado en la historia clínica. <33 semanas 33 - <35 semanas 35 -<37 semanas	Cuantitativa	De razón	Boleta de recolección de datos
Peso al nacer	Primera medida del peso del recién nacido hecha después del nacimiento, desnudo y con el cordón umbilical cortado, debe ser realizada preferiblemente en la primer hora de vida.	Peso en gramos anotado en la ficha clínica del paciente. <1,000 gramos 1,000-1,500 gramos 1,500 – 2,000 gramos	Cuantitativa	De intervalo continua	Boleta de recolección de datos
Antecedente de oxigenoterapia	Utilización de oxígeno suplementario como intervención terapéutica, en cualquier momento desde el nacimiento.	Dato anotado en la boleta de recolección de datos, llenado a partir de historia clínica del paciente, en donde se determina si existió o no exposición a oxígeno, ya sea por	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

Definición y Operacionalización de Variables

		cánula binasal, cámara cefálica o ventilación mecánica			
Tiempo de exposición al oxígeno	Cantidad de días que recibió oxígeno suplementario.	Menos de 1 día 1-5 días 6-10 días Más de 11 días	Cuantitativa	De intervalo continua	Boleta de recolección de datos
Antecedente de transfusiones sanguíneas	Es un procedimiento en el cual se transfiere sangre completa o algún componente de un donante a un receptor, con fines terapéuticos.	Se obtendrá la información de la boleta de recolección de datos, en donde se pregunta si existe o no antecedente de transfusiones sanguíneas, obtenida de las historias clínicas.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Numero de transfusiones sanguíneas	Numero de veces que se administra sangre completa o alguno de sus componentes.	1-3 Transfusiones 4- 6 Transfusiones Más de 7 Transfusiones	Cuantitativa	De Intervalo Discreta	Boleta de recolección de datos
Uso de surfactante	Sustancia tensoactiva que ayuda a la estabilización del alveolo y evita su colapso.	Se obtendrá información mediante boleta de recolección de datos llenada a partir de historia clínica del paciente, para evaluar si existió o no la administración de surfactante.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

Definición y Operacionalización de Variables

Dosis de surfactante	Cantidad veces que se administra surfactante por vía endotraqueal	1era dosis 2da dosis 3era dosis	Cuantitativa	De intervalo discreta	Boleta de recolección de datos
Producto de embarazo múltiple	Es el desarrollo de más de un feto en la cavidad uterina.	Se desarrollo o no más de un feto de forma simultánea durante la gestación, de la que fue producto el paciente, dato anotado en la historia clínica, información trasladada a la boleta de recolección de datos.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa	Hemorragia en el espacio interventricular o en el parénquima cerebral,	Existió o no diagnóstico de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa, registrado en el expediente clínico, dato que fue trasladado a la boleta de recolección de datos elaborada para el estudio.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Antecedente de enfermedad materna	Proceso en el que se altera la salud de la madre, que contribuye al desarrollo de un parto prematuro.	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos, en donde se pregunta si existió o no alguna enfermedad que contribuya al parto pretérmino, según la historia clínica del paciente.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

5.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

5.6.1 Técnica

(Fuentes Documentales)

Se tomó en cuenta todos los expedientes de pacientes nacidos antes de las 37 semanas, con un peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, que fueron evaluados en busca de ROP que cumplieron con las definiciones de caso y control, respectivamente, del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011, en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Los datos se consignaron en una hoja estándar especialmente diseñada para el efecto, la cual consta de 12 preguntas y está dividida en tres apartados.

5.6.2 Procedimientos

Para la recolección de datos se realizó lo siguiente:

- Solicitud de autorización en cada uno de los centros asistenciales para la autorización del protocolo de investigación, y así tener acceso a los registros clínicos.
- Solicitud al departamento de registros clínicos para establecer el horario y las fechas en las que se podrá tener acceso a las historias clínicas.
- Solicitud al Departamento de Capacitación y Desarrollo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, para la realización del trabajo de campo.
- Revisión de historias clínicas excluyendo las que tengan letra ilegible o estén incompletas.
- Llenado de boleta de recolección de datos por cada historia clínica.

5.6.3 Instrumentos

Boleta de recolección de datos elaborada por el grupo de investigación cumpliendo con los criterios de confiabilidad, validez y objetividad. Dicha boleta consta de 12 preguntas y está dividida en tres apartados.

La primera parte consta de los datos generales del paciente, iniciales, número de historia clínica y fecha de nacimiento.

La segunda parte consta de datos al nacimiento, peso al nacer y edad gestacional.

La tercera parte incluye, antecedente de oxigenoterapia y tiempo de exposición al oxígeno, antecedente y número de transfusiones sanguíneas, uso y dosis de surfactante, antecedente de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa, producto de embarazo múltiple, antecedente de enfermedad materna y grado de ROP.

5.7 Procesamiento y análisis de datos

5.7.1 Procesamiento de datos

La información se procesó de la siguiente manera:

Revisión del llenado de cada una de las boletas de recolección de datos, con letra legible y con todos los datos requeridos.

Se realizó lo siguiente:

Una base de datos en Epi Info versión 7.0 para tabular la información, luego se realizaron tablas de cada una de las variables contenidas en la boleta de recolección de datos.

Tablas de 2X2 de cada una de las variables a estudio, identificando si existe asociación mediante la prueba de chi cuadrado, midiendo la fuerza de asociación mediante odds ratio y cuantificando el riesgo adicional mediante riesgo atribuible.

5.7.2 Análisis de datos

Este estudio consistió en analizar si existe asociación entre la exposición a los factores de riesgo: edad gestacional, peso al nacer, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia intraventricular e intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna, y el desarrollo de ROP, en un estudio de casos y controles.

Esta asociación, fue determinada por la prueba de Chi Cuadrado, teniendo como punto crítico 3,84 para este valor, con un 95% de confianza, y una proporción esperada $p = 5\% = 0.05$.

Es decir, si el valor de chi cuadrado calculado excede este valor, se puede rechazar la hipótesis nula H_0 (o falta de asociación) en favor de la hipótesis alterna H_a (o asociación), con 95% de confianza.

Si existe, se mide la fuerza de asociación entre cada uno de los factores de riesgo ya descritos y el desarrollo de ROP, por medio del cálculo de odds ratio para lo que se utilizó cuadros de 2x2 con cada una de las características que se consideren factores de riesgo para determinar la ocurrencia en cada grupo.

En donde un OR igual a 1, sugiere la ausencia de asociación exposición-enfermedad. Un OR mayor de 1, sugiere exposición de riesgo, y un OR menor de 1 sugiere efecto protector.

Para la cuantificación del riesgo se utilizó el riesgo atribuible como medida de asociación, influenciada por la prevalencia del factor de riesgo en la población total, y así poder evaluar la contribución de un factor causal al padecimiento de ROP.

La prueba de riesgo atribuible se interpreta como la fracción de una enfermedad en una población que se evitaría reduciendo o eliminando la exposición a un

agente etiológico o factor de riesgo, asumiendo que éste se encuentre asociado a la enfermedad.

El motivo de este acercamiento fue llevar a cabo un estudio analítico en el cual se valoró un grupo de factores de manera individual, entre dos poblaciones expuestas o no expuestas a los diferentes factores planteados.

5.7.2.1 Existencia de asociación (Chi Cuadrado)

Para cumplir con los objetivos se realizó un análisis estadístico por medio de la prueba de chi cuadrado (χ^2), para poder admitir o rechazar la hipótesis nula y establecer si existe o no asociación entre el factor de riesgo y el desarrollo de ROP, obteniendo así el grado de confianza con el que se puede rechazar o aceptar la hipótesis nula.

Utilizando la siguiente fórmula:

$$\chi^2 = \frac{(a*d-b*c)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

5.7.2.2 Cálculo de odds ratio

Daño a la Salud

Factor de Riesgo	Daño a la Salud		
	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	
Presente	A	B	a+b
Ausente	C	D	c+d
	a+c	b+d	N

$$OR = (a*d)/(b*c)$$

Prevalencia de exposición en los casos

$$\frac{a}{a + c}$$

Prevalencia de Exposición en los Controles	$\frac{b}{b + d}$
--	-------------------

5.7.2.3 Cuantificación del Riesgo

$$RA= P(E/D) (OR-1/ OR)$$

Donde P(E/D) es la proporción de exposición entre los casos.

5.8. Alcances y límites de la investigación

5.8.1 Alcances

Se analizaron los factores de riesgo presentados por los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de edad gestacional, con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, evaluados en la Unidad Nacional de Oftalmología, y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del año 2009 al 2011. Con el propósito de enriquecer el conocimiento sobre el comportamiento de este problema en nuestro medio para la mejora de los protocolos de tamizaje de ROP, ya que la detección precoz mejora el pronóstico visual de estos infantes y por lo tanto disminuye los casos de ceguera por ROP.

5.8.2 Límites

Los datos que no fueron consignados en la boleta de recolección de datos son: método de administración de oxígeno, vitamina E, etnia, acidosis metabólica o respiratoria, uso de esteroides ni la exposición temprana a la luz, debido a que no son documentados.

5.9 Aspectos éticos de la investigación

El protocolo de investigación se ha realizado de acuerdo con los tres principios básicos, el respeto por las personas, beneficencia y justicia.

El estudio realizado se clasifica como Categoría I (sin riesgo), ya que utilizó una técnica observacional con la que no se realizará ninguna intervención de las variables fisiológicas o sociales de los pacientes incluidos en el estudio.

6. RESULTADOS

Tabla 1

Existencia de asociación y fuerza de asociación entre factores de riesgo presentados y el desarrollo de ROP, en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso menor o igual a 2000 gramos con y sin ROP, evaluados en la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

Variable	X²	Significancia	p	IC	OR
Peso al nacer menor de 1,500 gramos	71.21	S	0	95%	4.08
Edad gestacional menor de 35 semanas	95.63	S	0	95%	6.18
Antecedente de oxigenoterapia	48.64	S	0	95%	3.94
Tiempo de exposición al oxígeno	14.93	S	0.00001	95%	7.58
Antecedente de transfusiones sanguíneas	53.10	S	0	95%	3.02
Número de transfusiones sanguíneas	4.31	S	0.019	95%	1.69
Uso de surfactante	25.99	S	0.00	95%	2.45
Dosis de surfactante	0.71	No S	0.203	95%	-
Producto de embarazo múltiple	2.51	No S	0.058	95%	-
Antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa	2.68	No S	0.054	95%	-
Antecedente de enfermedad materna	5.93	S	0.008	95%	1.55

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 2

Riesgo adicional de ROP relacionado con la exposición a los factores de riesgo presentados en los pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso menor o igual a 2000 gramos, evaluados en busca de ROP en la Unidad Nacional de Oftalmología, y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

Variable	Riesgo atribuible
Peso al nacer <1500 gramos	0.28
Edad gestacional <35 semanas	0.33
Antecedente de oxigenoterapia	0.25
Tiempo de exposición al oxígeno Mayor de 1 día	0.33
Antecedente de transfusiones sanguíneas	0.25
Número de transfusiones sanguíneas Más de 3 Transfusiones	0.13
Uso de surfactante	0.21
Dosis de surfactante Menos de 2 Dosis	0.08
Antecedente de enfermedad materna	0.1
Antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa	0.11
Producto de embarazo múltiple	0.07

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla 3

Prevalencia de Retinopatía del Prematuro, en pacientes nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con un peso menor o igual a 2000 gramos evaluados en la Unidad Nacional de Oftalmología, y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011.

	Total	Porcentaje (%)
Con ROP	273	33%
Sin ROP	546	67%
Total	819	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

7. DISCUSIÓN

Se revisaron 819 historias clínicas de las cuales se obtuvo 273 casos y 546 controles en una relación de 1a 2 de la Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre peso al nacer menor de 1500 gramos ($X^2=71.21$) y el desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=4.08$). Y un riesgo adicional ($RA=28\%$), lo que concuerda con un estudio de casos y controles realizado en el año 2009, donde el peso al nacer medio en pacientes con ROP fue de 1,433.37 gramos. (5) Por lo tanto los pacientes que presenten peso menor de 1500 gramos tendrán un riesgo 4 veces mayor de desarrollar ROP y 28% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre edad gestacional menor de 35 semanas ($X^2=95.63$) y el desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=6.18$). Y un riesgo adicional ($RA=33\%$), lo que concuerda con un estudio de casos y controles realizado en el año 2009, donde la edad gestacional media en pacientes con ROP fue de 34.76 semanas. (5) Por lo tanto los pacientes que presenten edad gestacional menor de 35 semanas tendrán un riesgo 6 veces mayor de desarrollar ROP y 33% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre antecedente de oxigenoterapia ($X^2=48.64$) y el desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=3.94$). Y un riesgo adicional ($RA=25\%$), lo que concuerda con los resultados del estudio CRYO-ROP que concluye que los pacientes expuestos a oxígeno tienen un riesgo mayor de desarrollar ROP. (1) Por lo tanto los pacientes que presenten antecedente de oxigenoterapia tendrán un riesgo 4 veces mayor de desarrollar ROP y 25% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre tiempo de exposición al oxígeno menor de 1 día ($X^2=14.93$) y el desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=7.58$) Y un riesgo adicional ($RA=33\%$), así mismo en un estudio de casos y controles realizado en el año 2009 se demostró que el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno inhalado es un factor de riesgo ampliamente conocido para el desarrollo de ROP. Los niveles de oxígeno recomendados actualmente para el manejo de los pacientes son SpO_2 no mayor de 93-95%. (5) Interpretando que existe mayor asociación entre la variabilidad de los niveles de oxígeno y el desarrollo de ROP, que el tiempo de exposición al mismo.

Los datos obtenidos reflejan que los pacientes expuestos a oxígeno durante un período de tiempo incluso menor de 1 día tendrán un riesgo 7 veces mayor de desarrollar ROP y 33% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre antecedente de transfusiones sanguíneas ($X^2=53.10$), y el desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=3.02$). Y un riesgo adicional ($RA=25\%$), lo que concuerda con un estudio de casos y controles realizado en el año 2009, donde el antecedente de transfusiones sanguíneas tiene relación estadísticamente significativa en pacientes con ROP. (5) Por lo tanto los pacientes que presenten antecedente de transfusiones sanguíneas tendrán un riesgo 3 veces mayor de desarrollar ROP y 25% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre el número de transfusiones sanguíneas ($X^2=4.31$), y desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=1.69$). Y un riesgo adicional ($RA=13\%$), Sin embargo, según la bibliografía no está claro si las transfusiones sanguíneas repetidas son un factor de riesgo independiente de ROP o simplemente otro indicador de un neonato muy enfermo. (1) No obstante los datos obtenidos reflejan que los pacientes con un número mayor a 3 transfusiones sanguíneas tendrán un riesgo 2 veces mayor de desarrollar ROP y 13 de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre uso de surfactante ($X^2=25.99$), y desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=2.45$). Y un riesgo adicional ($RA=21\%$), Según la bibliografía el uso de este agente ha reducido la morbilidad y severidad de ROP. (1) Los datos obtenidos reflejan que los pacientes con uso de surfactante tendrán un riesgo 2 veces mayor de desarrollar ROP y 21% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre antecedente de enfermedad materna ($X^2=5.93$), y desarrollo de ROP. Una fuerza de asociación ($OR=1.55$). Y un riesgo adicional ($RA=10\%$), Según la bibliografía toda patología materna que precipite el trabajo de parto y tenga como producto un recién nacido prematuro y bajo peso al nacer aumentará el riesgo de ROP. (1,2) Los datos obtenidos reflejan que los pacientes con antecedente de enfermedad materna tendrán un riesgo 2 veces mayor de desarrollar ROP

y 10% de estos casos se evitaría reduciendo o eliminando la exposición al factor de riesgo.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los factores: dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, ni antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa y el desarrollo de ROP.

No se encontró fuerza de asociación entre el número de transfusiones sanguíneas, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna y el desarrollo de ROP.

No se encontró un riesgo adicional de desarrollar ROP entre el número de transfusiones sanguíneas, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna y el desarrollo de ROP.

La prevalencia de ROP en la muestra estudiada fue del 33%.

8. CONCLUSIONES

- 8.1** Existe evidencia suficiente para aceptar la hipótesis nula en relación a los factores de riesgo: peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, número de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y antecedente de enfermedad materna, en los que se menciona que existe asociación. No así, con el resto de factores: dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, ni antecedente de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa.
- 8.2** Existe mayor fuerza de asociación entre los factores de riesgo: Peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante y el desarrollo de ROP. No se encontró fuerza de asociación estadísticamente significativa entre el número de transfusiones sanguíneas, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna y el desarrollo de ROP.
- 8.3** Existe riesgo adicional de desarrollar ROP con la exposición a los factores de riesgo: Peso al nacer, edad gestacional, antecedente de oxigenoterapia, tiempo de exposición al oxígeno, antecedente de transfusiones sanguíneas, uso de surfactante. No existe riesgo adicional de desarrollar ROP con la exposición a los factores de riesgo: Número de transfusiones sanguíneas, dosis de surfactante, producto de embarazo múltiple, antecedente de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa, antecedente de enfermedad materna y el desarrollo de ROP.
- 8.4** La prevalencia de ROP en la muestra estudiada fue 33%, cifra que se halla por encima de lo esperado, en relación con cifras estadísticas internacionales.

9. RECOMENDACIONES

9.1 Al Hospital Roosevelt, Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social:

- Se debe capacitar al personal médico y paramédico que brinda atención a neonatos, en el reconocimiento de aquellos pacientes en riesgo de desarrollar ROP y en la eliminación de aquellas prácticas clínicas que se puedan modificar para prevenir esta enfermedad.
- Implementar entre los exámenes básicos de rutina, el primer examen ocular detallado a las 4-6 semanas de edad posnatal en los recién nacidos de riesgo y repetir los exámenes de fondo de ojo de control si no se observa retinopatía del prematuro en el primer examen. Es necesario explorar al niño hasta que se hayan desarrollado los vasos retinianos.

9.2 A los médicos neonatólogos y pediatras

- Sensibilizar a los médicos residentes, para que consulten en el tiempo oportuno al oftalmólogo en pacientes con riesgo, con el fin de detectar los casos de ROP en estadios precoces y tratarlos cuando sea necesario y con ello mejorar el pronóstico del paciente.
- También es importante la elaboración y supervisión del cumplimiento de rigurosos protocolos para el uso de las concentraciones de oxígeno en los pacientes prematuros que ameriten su utilización.

9.3 A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala:

- Es necesario promover la ejecución de estudios futuros que ayuden a la comprensión del comportamiento del problema en nuestro medio, considerando los que en la actualidad se hallan en fase de planificación.

10. APORTES

Al Hospital Roosevelt, Unidad Nacional de Oftalmología y Hospital de Gineco Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social:

Se entregó una copia del informe final del estudio a cada una de las instituciones involucradas, con la finalidad que los resultados obtenidos sean tomados en cuenta por las autoridades respectivas para el enriquecimiento del conocimiento sobre el comportamiento del problema en nuestro medio y la mejora de los protocolos actuales para el manejo de pacientes prematuros para la detección de ROP en estadios tempranos dando un seguimiento estrecho a los pacientes, evitando así la progresión de la misma y uso temprano de las medidas terapéuticas correspondientes.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala:

Se brindaron datos estadísticos sobre la existencia de asociación, fuerza de asociación y riesgo adicional de desarrollar ROP con la exposición a cada uno de los factores de riesgo. Brindando así una amplia perspectiva de la enfermedad para futuros estudios de pregrado y postgrado.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Creig S, Taylor D. Pediatric ophthalmology and strabismus. 3ª ed. Los Ángeles CA: Elsevier; 2005.
2. Wright K. Pediatric ophthalmology and strabismus. 3ª ed. Los Ángeles CA: Springer; 2002.
3. Organización Mundial de la Salud. 10 Datos sobre la ceguera y la discapacidad visual. [en línea] Ginebra: OMS; 2012 [accesado 16 Feb 2012]. Disponible en: www.who.int/features/factfiles/blindness/blindness_facts/es/index6.html - 3k
4. Organización Mundial de la Salud. En el mundo hay unos 45 millones de ciegos y la cifra va en aumento. [en línea] Ginebra: OMS; 2003 [accesado 16 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr73/es/index.html>.
5. Zimmermann M, Fang Sung JW, Porras Jui DK, Cotto Menchú EJ, Romero Escibá AL. Retinopatía del prematuro en un país en vías de desarrollo. Rev Mex Oftalmol. 2009 Nov-Dic; 83(6):323-326.
6. Portillo Nájera NE, Ríos Cabrera MR, Alfaro Villatoro CL, Canel Romám WE, Velásquez Herrera TB, Tres Molina PGA. Retinopatía del prematuro a nivel nacional: estudio descriptivo transversal retrospectivo realizado en las consultas externas de oftalmología de los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Dr. Rodolfo Robles V. y sus extensiones en el interior del país durante el año 2007. [tesis Médico y Cirujano] Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2008.
7. Nelson L. Harley's pediatric ophthalmology. 5ª ed. Philadelphia: Lippincot Williams y Wilkins; 2005.
8. Willson ME, Saunders RA, Trivedi RH. Pediatric ophthalmology. Charlestone: Springer; 2009.

9. Organización Panamericana de la Salud. 27 Conferencia sanitaria panamericana. [en línea] Washington D.C.: OPS; 2007 [accesado 18 Feb 2012]. Disponible en: www.paho.org/spanish/gov/csp/csp27-16-s.pdf
10. Boyd S, Cortez R, Sabates N. Retinal and vitreoretinal diseases and surgery. Barranquilla: Jaypee Brothers, Medical Publishers; 2010.
11. Vivas Barrera LF. Fibroplasia retrolental y exanguinotransfusión: estudio prospectivo realizado en 40 recién nacidos a término, en el departamento de pediatría del Hospital Roosevelt, de febrero-abril de 1987 [tesis Médico y Cirujano] Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1987.
12. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Wilkinson P. Retina. 4ª ed. Los Ángeles: Elsevier; 2006.
13. López Hernández ME. Incidencia de retinopatía del prematuro: estudio realizado en el departamento de pediatría del Hospital Roosevelt, en niños con peso al nacer menor o igual a 2,000 gramos, del uno de abril al treinta de septiembre de 1994. [tesis Médico y Cirujano] Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1994.
14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de cooperación del país. [en línea]. Ginebra: OMS; 2012 [accesado 02 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/countries/gtm/es/>
15. Guyer DR. Retina-vitreous-macula. Michigan: Saunders; 1999.
16. Harttnet ME. Pediatric retina. Philadelphia: Lippincot Williams y Wilkins; 2005.
17. Flores Nava G, Barrera Vázquez CN, de la Fuente Torres MA, Torres Narváez P. Retinopatía del prematuro: determinación de algunos factores de riesgo. Rev Medigraphic. [en línea] 2009 Sept-Oct [accesado 02 Mar 2012]; 66(5):425-430. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2009/hi095e.pdf>

18. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante. Rev Anales de pediatría. [en línea] 2005 Sept-Oct [accesado 2 Mar 2012]; 62(1):48-63. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/anales-pediatria-37/retinopatia-prematuridad-oxigenoterapia-una-relacion-cambiante-13070182-articulo-especial-2005>
19. Santiago M. Guía clínica retinopatía del prematuro. [en línea] Colombia:MINSAL; 2010 [accesado 01 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl>

12. ANEXOS

ANEXO 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES DE RIESGO EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ROP)

ESTUDIO ANALÍTICO DE 273 CASOS Y 546 CONTROLES, REALIZADO EN LA UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA, Y HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL, REVISIÓN DEL 2009 - 2011

PARTE 1												
# HISTORIA CLÍNICA						INICIALES						
FECHA DE NACIMIENTO												
PARTE 2												
1	PESO AL NACER	1,501-2000gr		1000-1500gr		Menos de 1000gr						
2	EDAD GESTACIONAL	35-37s		33-<35s		Menos de 33s						
PARTE 3												
3	OXIGENOTERAPIA	Si		No								
4	TIEMPO DE OXIGENOTERAPIA	< de 1 día		1-5 días		6-10 días		>de 11 días.				
5	EMBARAZO MÚLTIPLE	Si		No								
6	TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS	Si		No								
7	# TRANSFUIONES SANGUÍNEAS	1-3		4-6		>7						
8	USO DE SURFACTANTE	Si		No								
9	# DOSIS DE SURFACTANTE	1era		2da		3era						
10	HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR O INTRAPARENQUIMATOSA	Si		No								
11	GRADO DE RETINOPATÍA	OD		I		II		III		IV		V
		OI		I		II		III		IV		V
12	ENFERMEDAD MATERNA	Si		No								

ANEXO 2

TABLAS 2X2

Edad gestacional menor de 35 semanas como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	238	286	524
Ausente	35	260	295
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=6.18

$\chi^2=95.63$

Peso al nacer menor de 1500 gramos como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	217	266	483
Ausente	56	280	336
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=4.08

$\chi^2=71.21$

Antecedente de oxigenoterapia como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	240	354	594
Ausente	33	192	225
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=3.94

$\chi^2=48.64$

Tiempo de exposición al oxígeno mayor de 1 día como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	237	323	560
Ausente	3	31	34
Total	240	354	594

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=7.58

$X^2=14.93$

Antecedente de transfusiones sanguíneas como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	147	152	299
Ausente	126	394	520
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=3.02

$X^2=53.10$

Numero de transfusiones sanguíneas como factor de riesgo

Mayor de 3 transfusiones

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	53	38	91
Ausente	94	114	208
Total	147	152	299

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=1.69

$X^2=4.31$

Uso de surfactante como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	81	80	161
Ausente	192	466	658
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

OR=2.45

$\chi^2=25.99$

Dosis de surfactante como factor de riesgo

Menos de 2 dosis

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	24	19	43
Ausente	57	61	118
Total	81	80	161

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

$\chi^2=0.71$

Producto de embarazo múltiple como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	54	84	138
Ausente	219	462	681
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

$\chi^2=2.51$

Antecedente de hemorragia interventricular o intraparenquimatosa como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	25	33	58
Ausente	248	513	761
Total	273	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

$$X^2=2.68$$

Antecedente de enfermedad materna como factor de riesgo

	Paciente con ROP	Paciente sin ROP	Total
Presente	66	93	153
Ausente	207	453	660
Total	133	546	819

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

$$OR=1.55$$

$$X^2=5.93$$