



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES NUTRICIONALES Y RETINOPATÍA DE LA
PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS CON PESO MENOR A
1500 GRAMOS HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA 2004 – 2014**

**PRESENTADA POR
LIZET CUBA VALENCIA**

ASESOR

LUIS SANDRO FLORIÁN TUTAYA

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

LIMA – PERÚ

2015



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES NUTRICIONALES Y RETINOPATIA DE LA
PREMATURIDAD EN RECIEN NACIDOS CON PESO MENOR A
1500 GRAMOS HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA 2004-2014**

TESIS

**PARA OPTAR AL GRADO DE MAESTRA
EN MEDICINA CON MENCIÓN EN PEDIATRÍA**

PRESENTADA POR

LIZET CUBA VALENCIA

ASESOR

MG. LUIS SANDRO FLORIAN TUTAYA

LIMA-PERÚ

2015

Asesor

Luis Florián Tutaya, Pediatra Neonatólogo, magister en Salud Pública.

Zoel Aníbal Huatuco Collantes, médico cirujano, doctor en medicina

Jurado

Presidente: Dr. Pedro Javier Navarrete Mejía

Miembro: Dr. Juan Carlos Velasco Guerrero

Miembro: Dr. Luis Sandro Florián Tutaya

DEDICATORIA

Dedico a Dios esta tesis por de su infinita bondad y amor. A mis padres y hermana por su apoyo y por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien.

AGRADECIMIENTO

Al doctor Luis Sandro Florián Tutaya, pediatra neonatólogo, por la orientación en la elaboración de la tesis y apoyo en el procesamiento de los datos.

ÍNDICE

	Pág.
Asesor y jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes de la investigación	11
1.2 Bases teóricas	16
1.3 Definición de términos	23
1.4 Hipotesis	25
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	
2.1 Tipo y diseño de investigación	26
2.2 Población y muestra	26
2.3 Recolección de datos.	27
2.4 Procesamiento y análisis de los datos	29
2.5 Aspectos éticos	29
CAPÍTULO III: RESULTADOS	30
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
FUENTES DE INFORMACION	
ANEXOS	
Anexo 1. Ficha de recolección de datos	

Resumen

Objetivo: Identificar la relación entre los factores nutricionales y la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Arzobispo Loayza 2004 al 2014.

Metodología: Estudio analítico, observacional, de casos y controles. Se incluyeron los prematuros < 32 semanas y peso al nacer menor de 1500gr que tuvieron seguimiento oftalmológico entre la 4-6 semanas de vida. Se dividieron en 2 grupos de estudio, el grupo de casos estuvo constituido por neonatos con retinopatía de la prematuridad y el grupo control aquellos sin retinopatía de la prematuridad. Se realizó el estudio de los factores nutricionales como factor de riesgo.

Resultados: Los casos fueron 110 y 145 los controles. La edad gestacional promedio fue 29.8 semanas en los casos y 31 semanas en los controles; el peso promedio 1068 vs 1218 gramos respectivamente; el apgar a los 5 minutos fue 7 en ambos grupos; el sexo masculino 48.4% vs 46% respectivamente. El odds ratio obtenido para pequeño para la edad gestacional y algún estadio de ROP fue 0.5 IC 0.3-0.8 Chi2 6 p:< 0.05. El odds ratio obtenido para pequeño para la edad gestacional y ROP grave fue 0.1 IC 0.02-0.4 Chi2 11 p:< 0.05. El odds ratio obtenido para pequeño para la edad gestacional y cirugía láser fue 0.2 IC 0.06-0.8 Chi2 5.9 p:< 0.05. La velocidad de crecimiento diario en los pacientes con ROP grave fue 17 gramos y en los No ROP grave fue 18.5 (p>0.05). La velocidad de crecimiento en los pacientes con ROP fue 19.1 gramos y en los No ROP fue 17.8 (p>0.05). La velocidad de crecimiento en los pacientes con Cirugía láser fue 16.4 gramos y en los pacientes que no recibieron laser fue 18.5 (p>0.05)

Conclusiones: Se encuentra que pequeño para la edad gestacional es un factor protector para retinopatía de la prematuridad, retinopatía de la prematuridad grave y cirugía láser en los prematuros MBPN. Durante un periodo de diez años.

Palabras Clave: Retinopatía de la prematuridad, Pequeño para edad gestacional.

Abstract

Objetives: Identify the relationship between nutritional factors and retinopathy of prematurity in the period to 2004 -2014 in the Arzobispo Loayza National Hospital

Research methods: an analytical, observational, case-control study included .It preterm <32 weeks and birth weight less than 1500gr who survived the ophthalmological examination and follow-up between 4-6 weeks. They were divided into 2 groups of study, the case group consisted of infants with retinopathy of prematurity and the control group those without retinopathy of prematurity. The study of nutritional factors was conducted as a risk factor.

Results: Were 110 cases and 145 controls. The average gestational age was 29.8 weeks in the 31 weeks in cases and controls; the average weight 1068 g vs 1218; Apgar score at 5 minutes was 7 in both groups; males 48.4% vs 46% respectively. The odds ratio obtained for small for gestational age and any stage of ROP was 0.5 CI 0.3-0.8 Chi2 6p <0.05. The odds ratio obtained for small for gestational age and severe ROP was 0.1 CI 0.02-0.4 Chi2 11p <0.05. The odds ratio was obtained for small for gestational age and laser surgery was 0.2 CI 0.06 to 0.8 5.9 Chi2 p <0.05. The daily growth rate in patients with severe ROP was 17 grams and the No severe ROP was 18.5 (p> 0.05). The growth rate in patients with ROP was 19.1 grams and the No ROP was 17.8 (p> 0.05) the growth rate in laser surgery patients was 16.4 grams and in patients who received laser was 18.5 (p> 0.05).

Conclusions: It is found that small for gestational age is a protective factor for retinopathy of prematurity, severe retinopathy of prematurity and laser surgery in VLBW preterm for a period of ten years.

Keywords: Retinopathy of prematurity, small for gestational age.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP), es una enfermedad neovascular de la retina que se presenta en neonatos muy prematuros. El soporte nutricional temprano es parte fundamental de la optimización del crecimiento y el desarrollo en el recién nacido prematuro, incluyendo vascularización normal de la retina.

Actualmente el trabajo de los neonatólogos está enfocada a la búsqueda de acciones, que conlleven a incrementar la sobrevida y disminuir la morbilidad del neonato, pero también, para mejorar su calidad de vida se requiere un diagnóstico y seguimiento adecuado de las principales enfermedades asociadas a la prematuridad. Entre ellas, la retinopatía de la prematuridad (ROP), que es una de las enfermedades de mayor importancia debido a que constituye una de las principales causas de ceguera en esta población.

Evidencia reciente ha demostrado que los factores nutricionales pueden asociarse a una mayor o menor incidencia y gravedad de la retinopatía. Esta información puede permitir una mejor predicción del riesgo de retinopatía y un manejo clínico que contribuya a minimizar el daño visual.

La ganancia de peso temprano es un importante marcador del estado nutricional, y los pobres aumentos de peso posnatal se ha asociado con un mayor riesgo de ROP severa. Se han desarrollado algoritmos que emplean los niveles de ganancia de peso y de IGF- 1 postnatales para predecir el desarrollo retinopatía de la prematuridad. Por lo que es importante generar líneas de investigación que respalden estos hallazgos.

En el Perú es necesario realizar estudios poblacionales que permitan obtener datos de los factores asociados a la ceguera por Retinopatía de la prematuridad. Para ello podemos iniciar obteniendo datos de centros hospitalarios de mayor complejidad donde existen muestras representativas de población vulnerable, como es el caso de nuestra institución que es sede de referencia de pacientes con ROP.

El conocimiento de la asociación de factores nutricionales y ROP en neonatos prematuros permitirá sustentar la implementación de nuevas estrategias nutricionales permitiendo la disminución de la incidencia de ROP en la población de riesgo. A su vez nos permitirá la comparación de nuestra realidad con la de otros países y correlacionar ambas situaciones de este modo mejorar la efectividad de futuros estudios o ensayos en este grupo de poblacional.

Los avances en neonatología han permitido la supervivencia de recién nacidos prematuros (RNPT) de bajo peso al nacer o menor edad gestacional. Existe una alta prevalencia de morbimortalidad en este grupo por lo que es necesario desarrollar investigaciones que permitan conocer más acerca de nuestra realidad.

La prevención primaria de la ROP a través de la eliminación de los factores de riesgo como la prematuridad no es factible. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de identificar los factores que contribuyen en el origen prenatal de la retinopatía del prematuro, porque los factores de prevención de ROP dirigido a las madres y sus fetos puede ofrecer nuevas oportunidades para la prevención exitosa de ROP.

La presente investigación es importante porque nos va a permitir cotejar los resultados de estudios previos en nuestra realidad, para poder conocer otros factores que intervienen en el desarrollo de ROP. No se cuenta con estudios retrospectivos, menos aún prospectivos a nivel nacional que relacionen factores nutricionales con ROP. Por tal motivo, el objetivo primario de este estudio es determinar si los factores nutricionales representan un factor asociado al desarrollo de ROP en prematuros menores de 1500g hospitalizados.

Este estudio beneficiará a los recién nacidos con peso menor de 1500 gramos dado que al conocer la una relación entre los factores nutricionales y la retinopatía de la prematuridad permitirá mejorar las estrategias nutricionales en poblaciones vulnerables.

Esta investigación permitirá a la comunidad médica conocer acerca de la relación entre ROP y nutrición en nuestra realidad, permitiendo mejorar el seguimiento de los esquemas nutricionales ya establecidos.

Se busca beneficiar a alumnos y profesores de la Facultad de Medicina Humana USMP, y a la comunidad universitaria en general para contribuir con el conocimiento de otras variables que intervienen en el desarrollo de ROP.

CAPITULO I: MARCO TEORICO

1.1 Antecedentes de la investigación

Terry et al. Antes de la década de 1940 describe que la retinopatía del prematuridad era una enfermedad extremadamente rara. A su vez reporta casos de “fibroplasia retrolental” que llevaba a la ceguera a niños prematuro.¹

Dale L. Phelps, en su estudio “Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology” documenta que el conocimiento actual de la fisiopatología de la ROP proviene de los datos recogidos en los modelos animales y humanos estudios. La retina interna se convierte en hipóxica de acuerdo a como sus necesidades metabólicas aumentan con la maduración.² Los factores de crecimiento angiogénicos ahora están siendo descritos y estudiados en la vista, así como muchos otros tejidos, entre ellos se estudia al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).³

4

Ceriani Cernadas en su estudio señala cuando los bebés nacen prematuramente, los capilares de la retina son sometidos a cambios perjudiciales. La hiperoxia prolongada, y tensiones tales como hemorragia interventricular, neumotórax, choque hipovolémico y sepsis aumenta enormemente la posibilidad de ROP. continuación sigue una pausa variable en el crecimiento vascular, aproximadamente en una gestación 30 a 34 semanas (en el ser humano) los vasos comenzará a crecer de nuevo pero con un patrón anormal que implica un número excesivo de vasos. La neovascularización es lo visible en ROP. La hipoxia tisular excesiva conduce a la sobreproducción de factores de crecimiento y el exceso de crecimiento de nuevos vasos.⁵

Parker Heat et al. Sugiere que la retinopatía del prematuro se trataría de una alteración vascular. Posteriormente, entre los años 1970 y 1980, se produce la segunda gran epidemia por que los avances científicos permitieron la supervivencia de prematuros más pequeños. En 1980 se

decide denominarla retinopatía del prematuro. A partir del estudio cooperativo multicentrico (CRYO-ROP) se establece la clasificación internacional, con las pautas de evaluación y normas de tratamiento. Entre los años 1990 y 2000 sobreviven prematuros de menos de 30 semanas y entre 600 y 900 g; se comienza a hablar del peso y las semanas de gestación.^{6,7}

Krishna A Rao, Jayashree Purkayastha et al, en “Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India”, señala que la retinopatía del prematuro es una retinopatía proliferativa. La incidencia y factores de riesgo aumentan con la mejora de la atención neonatal, como resultado del aumento de la supervivencia de los bebés prematuros. Estudios recientes de la India informan de una incidencia que oscila entre 20% a 46%. Está bien establecido el aumento de la incidencia ROP con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacer. A su vez se describe que las gestaciones múltiples y el aumento pobre de peso postnatal son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ROP.⁸

Hellstrom A, Engstrom E, Hard et al, en “Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth” señala que la etiología exacta de ROP no se entiende completamente y muchos factores parecen contribuir a la patogénesis y la progresión de la enfermedad. La prematuridad, la predisposición genética, el oxígeno, hipoxia, isquemia, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y VEGF todos han demostrado ser importantes en el desarrollo de ROP. La gravedad de la enfermedad, sepsis, acidosis y transfusiones de sangre también se ha asociado con ROP. El grado de prematuridad sigue siendo el factor de riesgo más importante, ya que los bebés prematuros presentan una retina a vascular. Las saturaciones elevadas de oxígeno, la fluctuación de oxígeno y la hipoxia se sabe que contribuyen significativamente al desarrollo de la retinopatía del prematuro. Sin embargo existen otros factores que contribuyen a su patogénesis.⁹

Ruwan A. Silva and Darius M. Moshfeghi, en “Interventions in Retinopathy of Prematurity” describe que el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), es un polipéptido cuyos niveles plasmáticos fetales aumentan durante el tercer trimestre del embarazo en el útero, pero cuyos niveles se reducen en prematuros, ya que esta proteína es producida y suministrada por la placenta a través del líquido amniótico.¹⁰ Los modelos de ratón han demostrado el deterioro del desarrollo de los vasos sanguíneos en ausencia de IGF-1 a pesar de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) normales. IGF-1 y las interacciones VEGF también se han propuesto para mediar la supervivencia endotelial y la proliferación celular y a su vez, controlar el desarrollo de los vasos sanguíneos en los bebés. Esto sugiere que los bajos niveles de IGF-1 solo podrían contribuir a la degeneración de vasos, típico de la primera fase de la ROP. IGF-1 se reduce inicialmente en nacimientos prematuros, pero se eleva durante la fase proliferativa de ROP, que promueve aún más la neovascularización anormal. Las mediciones seriadas de suero IGF-1 en prematuros los recién nacidos han demostrado también que los niveles de IGF-1 se correlacionan inversamente con la gravedad de la ROP clínica. Un ensayo clínico actual investigó la administración de IGF-1 a los recién nacidos prematuros, para determinar si la restauración de los niveles de útero de la proteína puede prevenir ROP a través del crecimiento vascular normal en fase I y así eludir la neovascularización patológica de la fase II.

11

Brian W. Fleck and Neil McIntosh et al, en “Retinopathy of Prematurity: Recent Developments” concluye que la pobre ganancia de peso postnatal es un factor de riesgo de ROP en bebés y en modelos experimentales animales. Los recién nacidos prematuros y bebés especialmente PEG, pueden tener bajas concentraciones séricas de IGF-1. Los valores fetales de IGF-1 normalmente aumentan rápidamente durante el tercer trimestre. El parto prematuro conduce a una rápida disminución en valores fetales de IGF-1 debido a la pérdida de las fuentes maternas de IGF-1. Los estudios clínicos mostraron bajos valores de IGF-1 en asociación con la mala

nutrición, acidosis, bajas concentraciones de tiroxina, sepsis y asfixia transitoria. Ratonos con niveles deficientes de IGF-1, muestran retardado en el desarrollo los vasos sanguíneos de la retina. Las bajas concentraciones de IGF-1 previenen la activación inducida por VEGF. Las bajas concentraciones de IGF-1 en Los lactantes prematuros parece retrasar la sangre de la retina y por lo tanto el crecimiento de vasos. Las concentraciones séricas IGF-1 aumentan con el desarrollo neonatal.

Las concentraciones en suero de IGF-1, ha sido medido en una cohorte de recién nacidos prematuros. Los valores de IGF-1 de los lactantes que finalmente desarrollaron ROP severa fueron bajos. Las concentraciones de IGF-1 se elevan gradualmente con crecimiento postnatal. Este aumento depende de una adecuada la nutrición. Los recién nacidos alimentados con leche humana comparado las concentraciones en suero de IGF-1 fueron superiores a controles alimentados con fórmula. Tanto el oxígeno y el crecimiento, parecen ser áreas importantes para el desarrollo de estrategias para la prevención ROP.¹²

Owens y Owens examinaron prematuros desde el nacimiento y llegaron a la conclusión de que la retinopatía de la prematuridad era una alteración posnatal. En 1950 los recién nacidos de riesgo estaban entre los 1000 y 1500 gramos. El primer gran incremento de niños ciegos se produjo entre los años 1948 y 1952, coincidiendo con la introducción de la terapia con oxígeno. Al regular el nivel de oxígeno bajo la incidencia de ROP pero no desapareció, lo que sugirió que debían existir otros factores en su patogenia.¹³

Mena Nanniga, Díaz Carnotb et al. En su estudio “Factores Nutricionales en la retinopatía del prematuro” concluye que la retinopatía del prematuro es una alteración del desarrollo vascular de la retina, asociada al uso de oxígeno con concentraciones arteriales inadecuadamente altas. Es una de las principales causas de ceguera en la infancia. La incidencia es variable, mayor a menor peso y edad gestacional al nacer. Se ha observado menor incidencia y gravedad en los últimos años en países desarrollados, cifras de alrededor de 25% para menores de 1500 g o de 32 semanas se

describen en Chile, Argentina y Brasil. En países en vías de desarrollo se describe una mayor ROP en niños con mayor peso y edad gestacional que en países desarrollados. Además de la oxigenoterapia y la prematurez, se han descrito factores nutricionales y de crecimiento cuyo manejo puede contribuir a prevenir el desarrollo y las complicaciones.¹⁴

Jeannette Doig Turkowsky, Augusto Chafloque Cervantes et al, en “Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de muy bajo peso al nacer egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima”, encontraron que la mediana de peso (percentil 50) de la población estudiada fue de 1190 gramos. Los niños con pesos al nacer menores a la mediana (1.190 g) evidenciaron tener 4 veces más riesgo (IC 95%: 1,77- 9,16) de ROP en relación al grupo con pesos mayores (1,190 g – 1,499 g).¹⁵

Fortes Filho JB, Eckert GU, et al en “Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil” concluye que de los 352 recién nacidos seleccionados, 88 eran bebés ELBW (extremo bajo peso al nacer). Las tasas de supervivencia entre EBPN (extremo bajo peso al nacer) y MBPN (muy bajo peso al nacer) fueron 47,8 y 88,7%, respectivamente. La ROP afectó a 48,9% de los lactantes de EBPN y el 18,2% de los bebés MBPN. La Enfermedad se produjo en 21 pacientes, 15 de los cuales tuvieron un peso <1.000 g. Sólo el 2,3% de los recién nacidos con más de 1,000 g desarrolló enfermedad tratable. El análisis mostró que la edad gestacional (EG), bajo peso, el uso de indometacina y la eritropoyetina, transfusiones de sangre, y la hemorragia interventricular se asociaron con ROP. Después de regresión logística, los factores más importantes de riesgo ajustadas fueron bajo peso (OR: 1,002; IC del 95%: 1,001 a 1,003; p = 0,003), edad gestacional (OR: 1,254; IC del 95%: 1,082 a 1,455; p = 0,003), y uso de la eritropoyetina (OR: 2,486; IC del 95%: 1,182 a 5,231; p = 0,016).¹⁶

1.2 Bases teóricas

El parto prematuro plantea un gran desafío para la medicina perinatal, contribuyendo a más del 70% de la mortalidad perinatal en los países desarrollados.^{17, 18,19}

Los bebés que sobreviven al parto prematuro tienen mayor probabilidad de sufrir problemas cardiorrespiratorios, retraso mental, parálisis cerebral, discapacidad auditiva y visual (retinopatía de la prematuridad), en comparación con los bebés nacidos a término.^{17, 20}

Los recién nacidos prematuros se clasifican de acuerdo a la edad gestacional en el momento del parto: se denomina recién nacido prematuro a todos los niños que nacen antes de 37 semanas de edad gestacional. Se define recién Nacido prematuro tardío, a los bebés nacidos entre 34 y 36 semanas; recién nacidos prematuros moderados, a los niños nacidos entre 32 y 33 semanas; recién nacidos muy prematuros, a los niños nacidos antes de las 32 semanas completas; y recién nacidos extremadamente prematuros a los bebés que nacen antes del 28 de semanas de gestación. La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia, para clasificar al neonato como “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 gramos y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 gramos y de “extremo bajo peso al nacer” al inferior a 1000 gramos.¹³

La mejora de la supervivencia es un resultado directo de los avances en la atención perinatal que incluyen el uso de glucocorticoides para la maduración precoz de los órganos fetales, tratamiento con surfactante postnatal para la optimización de la función pulmonar, y el uso de estrategias de reanimación neonatal menos perjudiciales tales como la ventilación a presión positiva continua.^{20,21} La incidencia de partos prematuros en países desarrollados varía entre 7.6 a 12% de todos los nacimientos.²² Las tasas publicadas en estados Unidos superan el 12.5 %, aunque un porcentaje del 8.8%, corresponde a nacidos entre las 34 y 36 semanas. El nacimiento de pre términos con edad gestacional inferior a 32

semanas se mantiene relativamente estable y variando entre 1 y 2% del total nacimientos. La organización mundial de la salud estima que 15 millones de nacimientos prematuros a nivel mundial.¹⁹

Los datos de los Estados Unidos indican que el costo anual de la atención neonatal para los bebés prematuros es de aproximadamente \$ 6000 millones de dólares al año.²³ Existe una serie de etiologías conocidas que contribuyen al nacimiento prematuro entre ellas, el trabajo de parto prematuro espontáneo, el embarazo múltiple, la reproducción asistida, la ruptura prematura de membranas, los trastornos hipertensivos del embarazo, la restricción del crecimiento intrauterino, la hemorragia preparto y la inflamación intrauterina y/o la corioamnionitis.^{24, 25,26}

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad vascular de la retina de los recién nacidos prematuros, descrita por primera vez en 1942, por el oftalmólogo Theodore Terry en Boston.¹ El desarrollo de vasos sanguíneos de la retina en los seres humanos comienza alrededor de 16 semanas de gestación de forma central hacia la periferia, a una velocidad de aproximadamente 0,1 mm / día.^{27, 28} La retina nasal está vascularizada desde las 36 semanas de gestación y la retina temporal alrededor de 40 semanas. Debido a que las retinas de los bebés prematuros son incompletamente vascularizados, la incidencia de ROP y la gravedad son directamente proporcionales al grado de la prematuridad.²⁹

El desarrollo de Retinopatía de la prematuridad (ROP, por sus siglas en inglés) progresa a través de dos fases. La primera fase comienza cuando la retina cesa el crecimiento vascular después del nacimiento prematuro. Durante este tiempo los vasos son particularmente vulnerables a las lesiones, pueden obliterarse por cualquier número de factores de estrés como la cantidad de suministro de oxígeno, la supresión de vasoproliferación debido a la disminución de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y la escasez en factores citoprotectores, en particular IGF.^{3,11} Los bebés prematuros están expuestos a una mayor tensión de oxígeno después del nacimiento en comparación a la que tuvieron en el útero, lo que conduce a una baja

regulación de los principales desencadenantes de hipoxia, resultando en vasoobliteración de los capilares de la retina en desarrollo, esto es uno de los primeros eventos en el desarrollo de ROP. Esta retina relativamente empobrecida de vasculatura, se convierte cada vez en hipóxica por un aumento de la demanda metabólica desencadenando la vasoproliferación de la retina en desarrollo o la segunda fase de ROP.^{30, 31} En esta fase, ahora tiene lugar una sobreproducción de hormonas y factores de crecimiento para asegurar una adecuada perfusión en la ahora retina hipoxica; en particular VEGF, pero también las hormonas de crecimiento, incluyendo IGF-1 son producidas. Estos factores influyen en proteínas de la matriz extracelular, tales como vitronectina, fibronectina y fibrinógeno, fibrinas adhesivas para depositar e inducir crecimiento, diferenciación y migración en células endoteliales.²⁸ La formación de estos nuevos vasos es anárquico y resulta excesiva en la invasión del vítreo, en el que se puede producir tracción en la retina y hemorragia. Esta etapa crítica de la ROP se presenta con mayor frecuencia alrededor de 33-34 semanas postconcepción.³²

La ROP es rara en los lactantes con un peso en el nacimiento mayor de 2000gr. Los niños prematuros que pesan menos de 1500g en el nacimiento tienen riesgo de secuelas visuales importantes por ROP, y el riesgo aumenta a medida que la edad gestacional y el peso en el nacimiento disminuyen. En el estudio multicentrico de crioterapia para la ROP (estudio CRYO- ROP), el 37 % de los lactantes de menos de 750g de peso padecieron de ROP grave, mientras que solo el 21,9% de los que pesaron 750-999 g y el 8,5% de los que pesaron 1000 - 2500g la padecieron.³³ El principal factor de riesgo para retinopatía del prematuro es la inmadurez de la retina. El 90% de los casos de ROP se produce en recién nacidos con edad gestacional menor de 28 semanas o peso de nacimiento menor de 900 gramos.²

En relación con el peso de nacimiento, los menores de 1500g tienen un 50% de riesgo de desarrollar algún grado de ROP y los menores de 1250g un 60%.¹²

Los factores de riesgo asociados a ROP, de origen materno son el retardo del crecimiento intrauterino, la enfermedad hipertensiva del embarazo, las hemorragias del tercer trimestre, la diabetes materna y corioamnionitis; y los de origen neonatal son, los factores hematológicos (transfusiones), gasométricos (hipercapnia, hipocapnia, acidosis o alcalosis metabólica), respiratorios, enfermedad pulmonar crónica ventilación mecánica, apnea), cardiológicos (persistencia del conducto arterioso), intestinales (enterocolitis necrotizante), infeccioso (septicemia) y lactancia artificial.^{27, 28,34}

La incapacidad del neonato para controlar el suministro de oxígeno a la retina es debido a los altos niveles de prostaglandinas perinatales (tales como PGD₂ y PGE₂) y el óxido nítrico (NO) que influyen profundamente en el tono vasomotor y anulan la respuesta de autorregulación.³¹ El aumento de la tensión de dióxido de carbono (hipercapnia) es otro factor que contribuye significativamente a la interrupción de regulación del flujo sanguíneo de la retina y de las coroides en bebés prematuros.

En respuesta a la hiperoxia retiniana, las células endoteliales se encuentran vulnerables en la región frontal vascular, donde se producen la vasoconstricción de los vasos inmaduros y la consiguiente destrucción de la cama vascular.

Los factores que participan en la citotoxicidad endotelial que conduce a la fase de vaso-obliteración son: la supresión de la dependencia de oxígeno que lleva al crecimiento de factores tales como VEGF y eritropoyetina, la disminución de la nutrición dependiente del factor de IGF-, la presencia reducida de factores anti-inflamatorios que supriman la producción de concentraciones citotóxicas de TNF- α , la incapacidad del recién nacido para autorregular la entrega de oxígeno, una mayor generación de especies reactivas de oxígeno y sus productos de peroxidación, especialmente tromboxano A₂, factor activador de plaquetas (PAF) y el ácido lisofosfatídico (LPA), y el aumento de la vulnerabilidad del endotelio neuroretiniano a agentes citotóxicos tales como prostanoides y isoprostanos derivados del estrés oxidativo y la peroxidación de lípidos debido al alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados en la retina inmadura.³

Los Factores presentes en el útero que participan en el desarrollo fetal normal son deficientes en los recién nacidos prematuros. El Factor Crecimiento similar a la Insulina 1 (IGF-1) es una hormona proteica polipéptido esencial para el desarrollo fetal en todas las etapas del embarazo. Niveles en plasma de IGF-1 aumentan con la edad gestacional, en particular durante el tercer trimestre del embarazo. Bebés prematuros sufren una disminución en los niveles séricos de IGF-1.¹¹

La asociación entre los bajos niveles séricos de IGF-1 y ROP fue explorado en las obras de Smith y sus colegas que demostraron que una deficiencia en la hormona del crecimiento e IGF-1 causo retraso en crecimiento de los vasos de la retina similar a los patrones que se señalan en los bebés prematuros con ROP. Curiosamente, en sujetos humanos, bajos niveles séricos de IGF-1 se correlacionan directamente con la gravedad de la ROP.

⁵⁶ Los estudios preliminares han demostrado que la infusión de plasma fresco congelado, que es una fuente exógena de IGF-1, o la administración intravenosa de complejo recombinante de proteínas de rhIGF-1 y rhIGFBP-3 en bebés prematuros aumentan los niveles séricos de IGF-I a los niveles que normalmente se encontrado en el útero a la edad gestacional correspondiente.³⁵

Como resultado de vaso-obliteración, la retina intenta restablecer los niveles adecuados de oxígeno y nutrientes en el tejido hipóxico isquémico; en este proceso, se organiza la neovascularización. Los factores que participan en esta neovascularización incluyen al VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y eritropoyetina. Recientemente hemos explorado los mecanismos involucrados en la regulación de la expresión de factores angiogénicos explorando el papel de metabolitos de gran energía, en particular el succinato en el ciclo de Krebs. Al respecto, se demostró que los niveles de succinato, que aumentan durante condiciones de hipoxia, inducen una respuesta en la vasoproliferación en la retina por la activación de proteínas del receptor acoplado a G (GPR91). Este receptor, expresado en particular en tejidos altamente vascularizados, también fue expresado

en las células ganglionares de la retina. GPR91 ejerce el control en la expresión de numerosos principales factores angiogénicos.⁹

La inflamación es una compleja secuencia, regulada de eventos que pueden ser provocadas por una variedad de estímulos. Es el proceso primario a través del cual los tejidos, incluyendo el ojo, reparan los daños y se defienden contra condiciones anormales. Sin embargo, el exceso de inflamación es patológica y puede resultar en la destrucción del tejido, lo que lleva a la disfunción visual y ceguera. El papel de la inflamación en ROP ha sido poco investigado; sin embargo, algunas pruebas en humanos apuntan a su contribución en ROP. Sood et al. encontraron que en los pacientes que desarrollaron ROP más tarde, había niveles sistémicos altos IL-6 y proteína C reactiva, y concentraciones más bajas de neurotrofina-4 e IL-17, en comparación con los controles en los días postnatales 0-3; mientras que en los días postnatales 7-21 había niveles más elevados de IL-18 en comparación con los controles.³⁶ En otro estudio, Sato et al. analizaron los niveles de citoquinas en el vítreo en 27 ojos con ROP y encontraron mayores niveles de varias citocinas en los ojos de prematuros con ROP, incluyendo IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, factor de crecimiento de fibroblastos, el factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón gamma Inducible de proteína-10 y (sobre todo) de VEGF. Los estudios realizados mostraron que la COX-2, es un producto temprano de inflamación y contribuye a la neovascularización preretinal en retinopatías isquémicas través de la generación de PGE 2, que a su vez actúa sobre su receptor.³⁷

Los lípidos Omega-3 (en particular DHA y ácido eicosapentaenoico (EPA)) ejercen un número de propiedades biológicas beneficiosas tales como disminución de los triglicéridos, citoprotección incluyendo de tejido neural, disminución de estrés oxidativo y (lo más notable) disminución de la inflamación. La retina contiene la mayor concentración de DHA de todos los tejidos. Los recién nacidos prematuros son relativamente deficientes en Lípidos omega-3 y la suplementación con DHA y EPA se ha encontrado que mejora de la agudeza visual.^{12,38}

En la clasificación internacional de 1984 de ROP se describe la enfermedad, el estadio, la zona y la extensión. El cual ha funcionado muy bien en el estudio CRYO- ROP. La enfermedad Plus se aplica a la tortuosidad arteriolar y la ingurgitación venosa en el polo posterior. La nomenclatura para la Clasificación Internacional para la Retinopatía del Prematuro fue establecida de acuerdo a la ubicación (zonas), extensión (reloj horas), la gravedad (estadio) y modificadores (más, pre-plus, y enfermedad agresiva posterior) de la ROP y distingue la enfermedad por la localización en "zonas" anatómicas. La Zona I constituye la región más posterior, circunscrita por un radio dos veces al disco óptico de la mácula distancia; la Zona II es concéntrica a esta con un radio equivalente a la distancia óptica ora serrata del nervio nasal; la zona III es entonces la retina-temporal periférica. Se definen grados de 1 (leve) a 5 (grave).³⁹

La exploración del fondo de ojo en el niño prematuro debe realizarse con mucho cuidado; estos niños son frágiles y la exploración es estresante. La mezcla recomendada para usar en la dilatación es una combinación de ciclopentolato al 0,2% y fenilefrina al 1%.²⁰ Terapias ablativas incluyen la crioterapia y la fotocoagulación láser son los procedimientos más comúnmente usados en la clínica para el tratamiento de la retinopatía del prematuro. Estos tratamientos destruyen el tejido en la retina avascular incluyendo aquellos que generan VEGF que promueve aberrante neovascularización prerretinal. A pesar de esta forma de terapia, la agudeza visual permanece en gran parte no afectada y, como se esperaba, la visión periférica se pierde inevitablemente. En la cirugía láser para ROP, se aplica laser a la retina avascular en casos en que la evolución de la patología lo requiera y por un oftalmólogo con competencias en cirugía láser de ROP (norma técnica). La Crioterapia, corresponde a la ablación de la retina avascular mediante congelamiento.^{35,40}

El desarrollo de la prevención y terapias menos destructivas para la retinopatía del prematuro, tales como la restricción de la oxigenación tisular para reducir la toxicidad de oxígeno; los suplementos nutricionales incluyendo el uso de antioxidantes como la vitamina E y la vitamina C que

disminuir la peroxidación lipídica y ayudar a mantener la integridad de la membrana; el uso de Ácidos grasos omega-3, y la administración potencial de factores de crecimiento tales como eritropoyetina y / o IGF-1 podría ser más deseable que el tratamiento de un desorden establecido. Sin embargo, aunque prometedor, aparte de la limitación de saturación de la hemoglobina-oxígeno posterior al parto, las otras modalidades siguen siendo especulativos en este punto. ²⁷

1.3 Definición de términos

1.3.1 Retinopatía del prematuro (ROP): Es una enfermedad vascular de la retina de los recién nacidos prematuros. Que amerita tener evaluación por oftalmólogo a partir de la cuarta semana de vida y ser diagnosticado según la “The International Classification of Retinopathy of Prematurity” ⁷

1.3.2 ROP Grave: Tener diagnóstico de retinopatía grado III o IV según la “The International Clasificación of Retinopathy of Prematurity” ⁷

1.3.3 Cirugía láser: Procedimiento mediante el cual se aplica laser a la retina avascular en casos en que la evolución de la patología lo requiera y por un oftalmólogo con competencias en cirugía láser de ROP. ^{29, 38}

1.3.4 Edad Gestacional: Edad gestacional en semanas de acuerdo a la valoración clínica con la escala de Ballard. Los recién nacidos prematuros se clasifica de acuerdo a la edad gestacional al momento del parto: se denomina recién nacido prematuro a todos los niños que nacen antes de 37 semanas completas de gestacional. Recién Nacido Prematuros Tardío, a los bebés nacidos entre 34 y 36 semanas y 6 días de gestación. Recién Nacidos Prematuros Moderados, a los niños nacidos entre 32 y 33 semanas y 6 días de gestación. Recién nacidos muy prematuros, a los niños antes de las 32 semanas completas; y Recién nacidos extremadamente prematuros a los bebes que nacen antes del 28 de semanas completas de gestación. ^{6,13}

1.3.5 Apgar: Se utilizan cinco factores para evaluar el estado físico del bebé y cada factor se evalúa siguiendo una escala del 0 al 2, siendo 2 la máxima puntuación posible. Los factores son los siguientes; (1) aspecto (color de la piel), (2) pulso (frecuencia cardíaca), (3) irritabilidad (respuesta refleja) (4) actividad y tono muscular y (5) respiración (ritmo y esfuerzo respiratorio). Evalúa el grado de depresión respiratoria y hemodinámica del recién nacido. Realizada al nacimiento del producto. ⁵

1.3.6 Uso de ventilación mecánica: Necesidad de ventilación mecánica invasiva por uno o más días durante su hospitalización.¹⁷

1.3.7 Curso completo de corticoides antenatales: Se considera curso completo si ha recibido ciclo de betametasona (dos dosis intramusculares separadas por 24 horas) o un ciclo de dexametasona (cuatro dosis intramusculares separadas por 12 horas) esta administración de llevarse a cabo entre las 24 y 34 semanas de embarazo. La mejora de la supervivencia es un resultado directo de los avances en la atención perinatal que incluyen el uso de atención prenatal glucocorticoides para la maduración precoz de los órganos fetales, tratamiento con surfactante postnatal para la optimización de la función pulmonar.¹³

1.4 Formulación de hipótesis

1.4.1 Hipótesis principal

Existe relación entre los factores nutricionales y la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Arzobispo Loayza 2004 al 2014.

1.4.2 Hipótesis secundarias

- Existe relación entre el diagnóstico de pequeño para la edad gestacional y retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014.

- Habría relación entre el pobre incremento de peso postnatal y retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014.
- Habría relación entre la alimentación con leche materna y la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014.
- Existe relación entre los factores nutricionales y retinopatía de la Prematuridad grave en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014.
- Existe relación entre los factores nutricionales y el uso de cirugía láser en Retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014.

CAPITULO II: METODOLOGIA

2.1 Tipo de investigación y Diseño de Investigación

El enfoque del estudio fue observacional, analítico, retrospectivo. El diseño del estudio fue de caso control.

Los pacientes del estudio se dividirán en 2 grupos

Casos

Los Recién nacidos con peso menor de 1500 gramos con diagnóstico de ROP en el Hospital Arzobispo Loayza de enero 2014 a diciembre 2014 hospitalizados en el servicio de neonatología.

Controles

Los Recién Nacidos con peso menor de 1500 gramos sin diagnóstico de ROP hospitalizados en el Hospital Arzobispo Loayza de enero 2014 a diciembre del 2014.

En forma retrospectiva se revisaran factores nutricionales a evaluar de cada grupo.

2.2 Población y muestra

Población universo

La población estará constituida por todos los recién nacidos pre términos, con peso menor de 1500 gramos y menor a 32 semanas de vida, nacidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Población Blanco

Se tomó como muestra de estudio a la totalidad de prematuros con peso menor de 1500 gramos, nacido en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde el 1 de enero 2004– 31 de diciembre del 2014

Población elegible

614 Pacientes pre términos menores de 1500 gramos del Servicios de Neonatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los meses de Enero 2011 – Diciembre del 2014.

Población de estudio

255 pacientes prematuros con peso menor de 1500 gramos y edad gestacional menor de 32 semanas nacidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los meses de Enero 2004 – Diciembre de 2014. . Los casos fueron 110 y 145 los controles. (Grafico 1)

Unidad de análisis

Una historia clínica perteneciente al área de neonatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de un paciente menor de 1500 gramos entre enero del 2004 y Diciembre 2014.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión

- Haber nacido en el Hospital Arzobispo Loayza durante el tiempo de estudio, 2004 y 2014.
- Tener por lo menos una evaluación oftalmológica a los 28 días de vida.

Criterios de exclusión

- Recién nacido que haya salido de alta al momento del examen
- Neonatos con malformaciones congénitas.
- Neonatos transferidos o referidos de otro hospital.
- Neonatos fallecidos antes de tener una evaluación oftalmológica.
- Neonatos con peso menor de 500 gramos

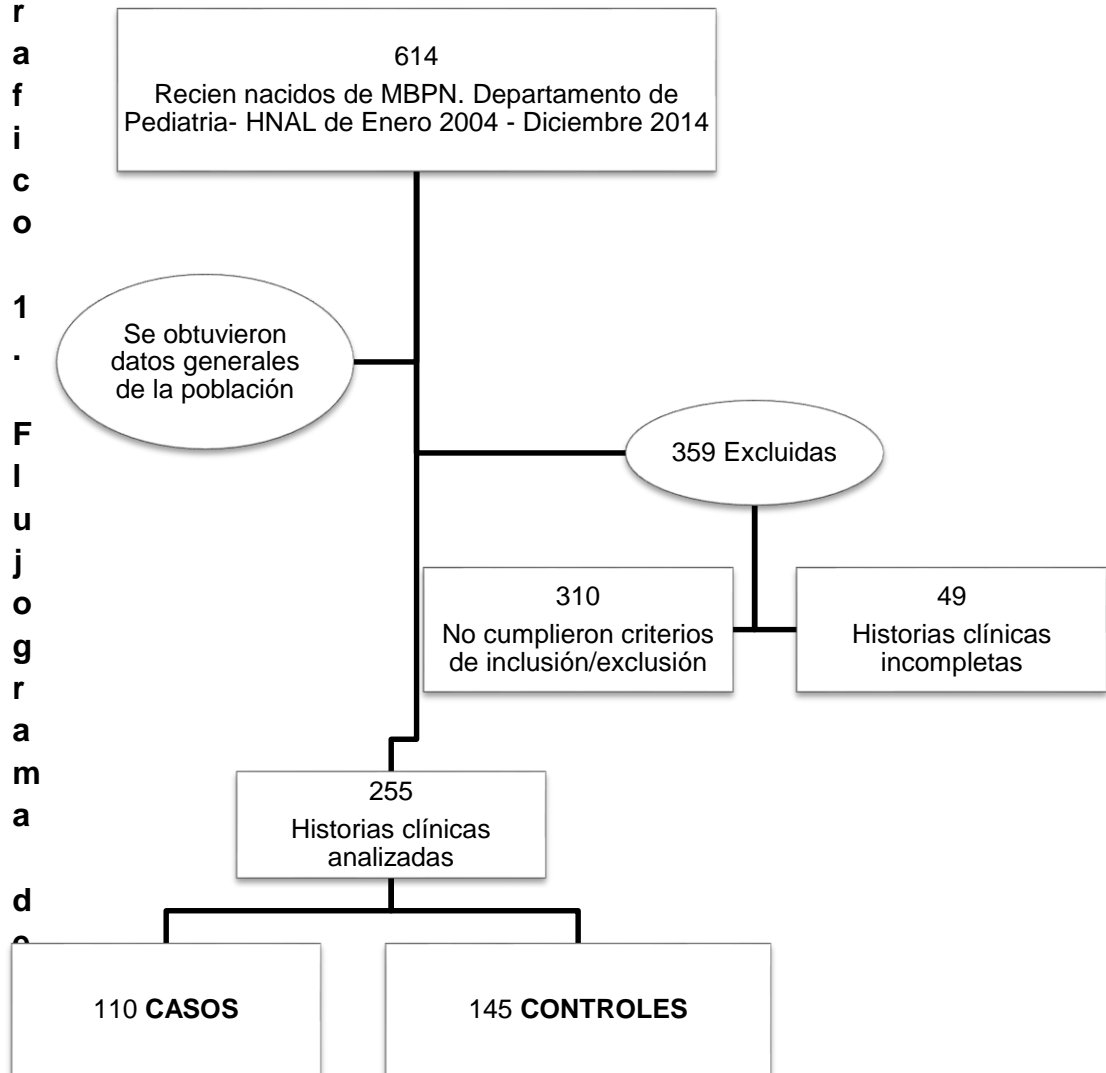
2.3 Recolección de datos. Instrumento seleccionados para el estudio.

Se revisó el archivo digital del recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gramos. Con la lista de RN, en archivo del hospital se solicitará las historias clínicas neonatales de las cuales se tomaran los datos con las cuales se llenará la hoja de recolección de datos (anexo 2). Con la hoja de recolección se llenará la base de datos confeccionada en el programa estadístico SPSS versión 15.

G
r
a
f
i
c
o

1
·
F
l
u
j
o
g
r
a
m
a

d



2

.4 Procesamiento de datos.

Se diseñó la estructura de la base de datos, se codificaron las variables, y se pasó al proceso de digitación. Luego se hizo el análisis de consistencia, es decir un análisis univariado para revisar y corregir de ser necesario errores de digitación, datos inconsistentes, faltantes y no digitados.

El análisis estadístico se llevará a cabo en el programa estadístico SPSS versión 22. Para las variables cuantitativas se elaborará gráficos y tablas de frecuencia, se calculará la media y la desviación estándar en variables cuantitativas. Se realizará análisis bivariado para las variables de interés, en variables cualitativas se usará el test de Chi cuadrado, para variables cuantitativas se usará la comparación de medias usando el test de Student. En ambos casos el nivel de significancia será de 0,05.

Se emplearon los programas: Microsoft Word para la presentación del proyecto e informe de investigación, Microsoft Excel para la tabulación de los datos, SPSS 22.0 para el análisis estadístico.

2.5 Aspectos éticos

Al ser la presente investigación de carácter observacional y retrospectivo, no se manipulo al paciente ni fue necesario pedir la autorización a través de un consentimiento informado. Se respetaron los principios de la bioética en el campo de la investigación clínica: Beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se contó con la autorización de la jefatura del Departamento de Pediatría y de la dirección del Hospital, quienes refrendaron la autorización brindada por el departamento de docencia y capacitación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

CAPITULO III: RESULTADOS

Tabla1. Asociación entre pequeño para la edad gestacional y retinopatía de la prematuridad. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004-2014.

	ROP***		Total
	ROP	NO ROP	
PEG*	37	71	108
AEG*	73	74	147
Total	110	145	255

* PEG: Pequeño para edad gestacional
 ** AEG: Adecuado para edad gestacional.
 *** ROP: Retinopatía de la Prematuridad

Chi cuadrado: PEG- Retinopatía de la Prematuridad. 2004-2014

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.020(b)	1	0.014		
Corrección por continuidad(a)	5.409	1	.020		
Razón de verosimilitudes	6.076	1	.014		
Estadístico exacto de Fisher				.015	.010
Asociación lineal por lineal	5.996	1	0.014		
N de casos válidos	255				

Odds ratio: Estimación de riesgo PEG- Retinopatía de la Prematuridad. 2004-2014

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para peg (PEG / AEG)	0.528	.316	.882
Para la cohorte ROP = ROP	.690	.507	.939
Para la cohorte ROP = NO ROP	1.306	1.058	1.612
N de casos válidos	255		

Fuente: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.

Causalidad de pequeño para la edad gestacional y retinopatía de la prematuridad grave

Tabla 2. Tabla de contingencia PEG- Retinopatía de la prematuridad grave.

	ROP***		Total
	ROP GRAVE	NO ROP GRAVE	
PEG*	2	106	108
AEG**	21	126	147
Total	23	232	255

* PEG: Pequeño para edad gestacional
 ** AEG: Adecuado para edad gestacional.
 *** ROP: Retinopatía de la Prematuridad

. CHI CUADRADO: PEG- Retinopatía de la prematuridad grave.c

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.729(b)	1	0.001		
Corrección por continuidad(a)	10.263	1	.001		
Razón de verosimilitudes	14.033	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.001	
Asociación lineal por lineal	11.683	1	.001		
N de casos válidos	255				

.ODDS RATIO: Estimación de riesgo PEG- Retinopatía de la prematuridad grave

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para peg (PEG / AEG)	0.113	.026	.494
Para la cohorte ROP GRAVE = ROP GRAVE	.130	.031	.541
Para la cohorte ROP GRAVE = NO ROP GRAVE	1.145	1.067	1.229
N de casos válidos	255		

Fuente: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.

Velocidad de crecimiento y retinopatía de la prematuridad.

Tabla 3. Medias de velocidad de crecimiento.

	ROP*	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VELOCIDAD	ROP	110	19.141	5.9982	.5719
	NO ROP	145	17.840	5.4491	.4525

* ROP: Retinopatía de la Prematuridad

Tabla 4. Media de pacientes con ROP y No ROP.

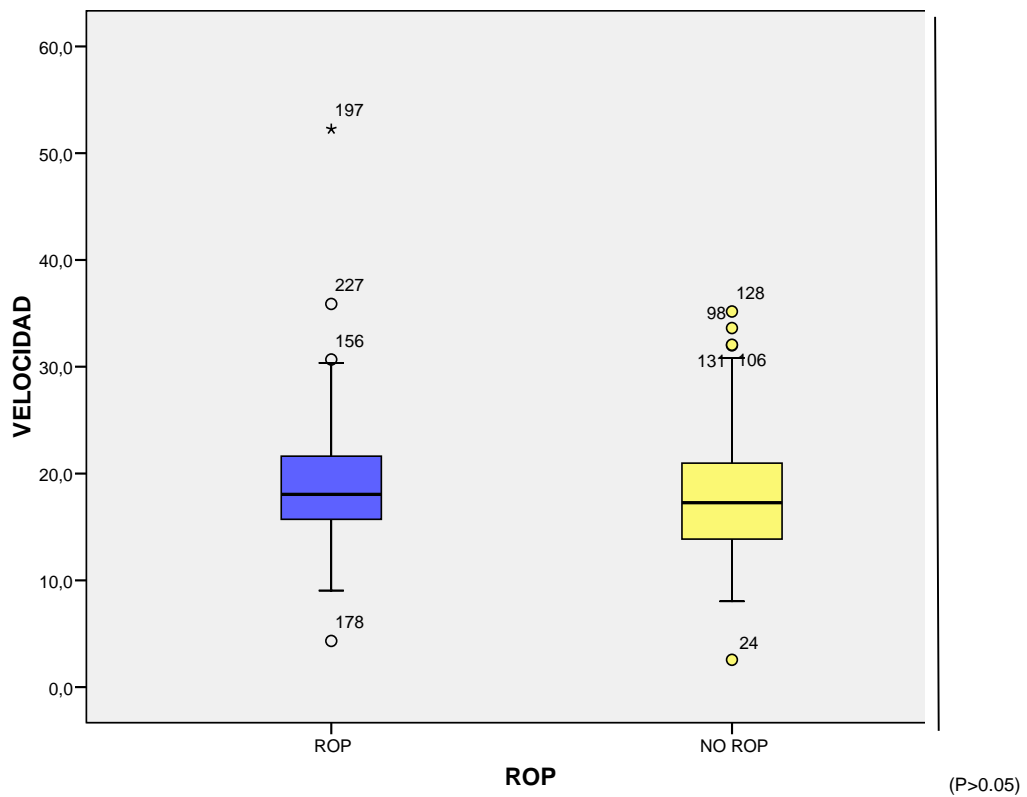
			Estadístico	Error típ.				
VELOCIDAD	ROP	Media	19.141	.5719				
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior		18.008			
			Límite superior		20.274			
		Media recortada al 5%	18.796					
		Mediana	18.050					
		Varianza	35.978					
		Desv. típ.	5.9982					
		Mínimo	4.3					
		Máximo	52.3					
		Rango	47.9					
		Amplitud intercuartil	6.0					
		Asimetría	1.825		.230			
		Curtosis	8.014					
		NO ROP	NO ROP		Media	17.840	.4525	
					Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior		16.946
						Límite superior		18.735
					Media recortada al 5%	17.595		
Mediana	17.270							
Varianza	29.693							
Desv. típ.	5.4491							
Mínimo	2.6							
Máximo	35.2							
Rango	32.6							
Amplitud intercuartil	7.3							
Asimetría	.658			.201				
Curtosis	.916							

Fuente: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.

Tabla 5. Prueba de muestras independientes.

		Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias		Error típ. de la diferencia	
							Inferior	Superior	Inferior	Superior
VELOCIDAD	Se han asumido varianzas iguales	.017	.897	1.807	253	.072	1.3008	.7197	-.1166	2.7182
	No se han asumido varianzas iguales			1.784	222.266	.076	1.3008	.7293	-.1364	2.7380

Grafico 1. Diagrama de cajas de velocidad de crecimiento y retinopatía de la prematuridad.



Velocidad de crecimiento y retinopatía de la prematuridad grave

Tabla 6. Medias de velocidad de crecimiento.

	ROP GRAVE	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VELOCIDAD	ROP GRAVE	23	17.005	4.3023	.8971
	NO ROP GRAVE	232	18.540	5.8282	.3826

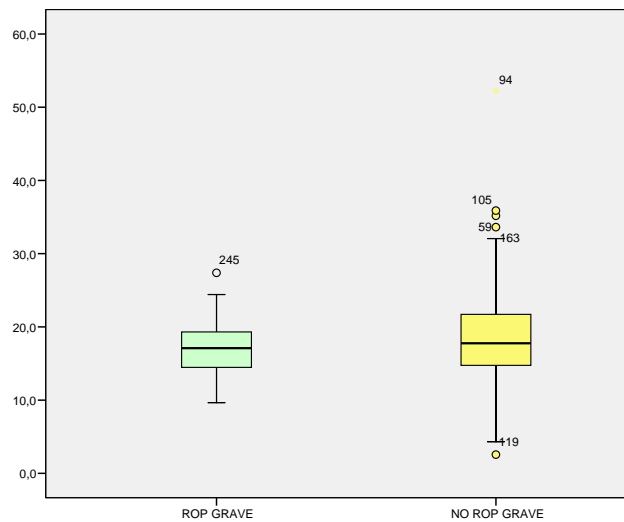
	ROP GRAVE		Estadístico	Error típ.
VELOCIDAD	ROP GRAVE	Media	17.005	.8971
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	15.144
			Límite superior	18.865
		Media recortada al 5%	16.855	
		Mediana	17.090	
		Varianza	18.510	
		Desv. típ.	4.3023	
		Mínimo	9.7	
		Máximo	27.4	
		Rango	17.7	
	Amplitud intercuartil	5.5		
	Asimetría	.268	.481	
	Curtosis	.483	.935	
	NO ROP GRAVE	Media	18.540	.3826
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	17.786
			Límite superior	19.294
		Media recortada al 5%	18.253	
		Mediana	17.760	
		Varianza	33.968	
		Desv. típ.	5.8282	
Mínimo		2.6		
Máximo		52.3		
Rango		49.7		
Amplitud intercuartil	7.0			
Asimetría	1.254	.160		
Curtosis	4.742	.318		

Media de pacientes con ROP Grave Y No ROP.

Tabla 7. Valor de p para 2 muestras independientes. 2004 -2014

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
Se han asumido varianzas iguales	1.750	0.187	-1.229	253	.220	-1.5350	1.2486	-3.9940	.9240
No se han asumido varianzas iguales			-1.574	30.637	0.126	-1.5350	.9753	-3.5251	.4551

Grafico 2. Diagrama de cajas de velocidad de crecimiento y retinopatía de la prematuridad grave. 2004- 2014



p>0.05

Tabla 8. Homogenización de poblaciones. Comparación de Medias. 2004 -2014

	Edad Mamá	Peso al nacer	Edad Gestacional x EG.	Apgar al minuto	Apgar a los 5 minutos	Peso de alta
ROP	27.34	1068.43	29.89	5.68	7.48	2249.23
NO ROP	26.92	1218.00	31.00	6.52	7.85	1992.38
Total	27.10	1153.48	30.52	6.17	7.70	2103.18

Pequeño para edad gestacional y cirugía láser en ROP

Tabla 9. Tabla de contingencia PEG- LASER 2004- 2014

	LASER		Total
	LASER	NO LASER	
PEG* 3		105	108
AEG**	16	131	147
Total	19	236	255

* PEG: Pequeño para edad gestacional

** AEG: Adecuado para edad gestacional.

Chi cuadrado PEG- laser 2004- 2014

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.933 ^a	1	.015		
Corrección por continuidad ^b	4.816	1	.028		
Razón de verosimilitudes	6.647	1	.010		
Estadístico exacto de Fisher				.016	.011
Asociación lineal por lineal	5.910	1	0.015		
N de casos válidos	255				

.Odds ratio PEG- laser 2004- 2014

	Estimación de riesgo		
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para peg (PEG / AEG)	0.234	.066	.824
Para la cohorte LASER = LASER	.255	.076	.854
Para la cohorte LASER = NO LASER	1.091	1.022	1.164
N de casos válidos	255		

Fuente: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.

Velocidad de crecimiento y cirugía laser

Tabla 10. Medias de velocidad de crecimiento y Cirugía Láser 2004- 2014

	LASER	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VELOCIDAD	LASER	19	16.448	3.5826	.8219
	NO LASER	236	18.559	5.8324	.3797

Valor de p para 2 muestras independientes. 2004- 2014

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia Inferior Superior	
VELOCIDAD	Se han asumido varianzas iguales	.017	.897	1.807	253	.072	1.3008	.7197	-.1166	2.7182
	No se han asumido varianzas iguales			1.784	222.266	.076	1.3008	.7293	-.1364	2.7380

Fuente: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.

CAPITULO IV: DISCUSION

La prematuridad es un problema a nivel mundial, en el Perú se calcula que cerca del 10% de todos los nacimientos son prematuros.¹⁷

En el servicio de Neonatología del Hospital Arzobispo Loayza, la tasa de prematuridad durante el periodo de estudio fue de 10%, cifra que está acorde al del promedio reportado por otros autores K. L. Kyser que en el 2012 y Su B-H en el 2014 ^{20,22}

Tal como se reporta en la literatura, encontramos que, la prematuridad representa un factor de riesgo para diferentes morbilidades e inclusive para mortalidad.²¹

Se han reportado muchos factores de riesgo postnatal que predisponen al desarrollo de ROP como baja edad gestacional, bajo peso al nacer, sepsis, hemorragia interventricular, la transfusión de sangre, oxígeno-terapia, surfactante y la eritropoyetina. En nuestro estudio, la edad gestacional ≤ 30 semanas fue un factor de riesgo importante para retinopatía de la prematuridad. ^{8,12}

Evidencia reciente se ha demostrado que los factores nutricionales pueden asociarse a una mayor o menor incidencia y gravedad de la retinopatía. Esta información puede permitir una mejor predicción del riesgo de retinopatía y un manejo clínico que contribuya a minimizar el daño visual.

14

La ganancia de peso temprano es un importante marcador del estado nutricional, y los pobres aumentos de peso posnatal se ha asociado con un mayor riesgo de ROP severa.

Se encuentra relación de protección entre uno de los factores nutricionales (pequeño para la edad gestacional) y la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Arzobispo Loayza 2004 al 2014, ello a diferencia de lo publicado por Brian W. Fleck and Neil McIntosh et al, en "*Retinopathy of Prematurity: Recent Developments*" (2009) quienes señalan que la restricción del

crecimiento intrauterino, resulta en bebés que nacen más pequeños para la edad gestacional (PEG).¹²

Se encuentra un factor protector entre los niños pequeños para la edad gestacional en relación a los adecuados para la edad gestacional en la aparición de retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014, diferente a lo publicado por Krishna A Rao, Jayashree Purkayastha et al, en *Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India*, (2013) señalan que existen reportes de muchos factores de riesgo postnatal que predisponen al desarrollo de ROP como baja edad gestacional, bajo peso al nacer, sepsis, hemorragia intraventricular, la transfusión de sangre, oxígeno-terapia, surfactante y la eritropoyetina.

No se encuentra relación entre el pobre incremento de peso postnatal y retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014, distinto a encontrado Fortes Filho JB, Eckert GU, et al en *“Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil”* (2009), señala que el ROP afectada 48,9% de los lactantes de EBPN y el 18,2% de los bebés MBPN. La Enfermedad se produjo en 21 pacientes, 15 de los cuales tuvieron un peso <1.000 g. Sólo el 2,3% de los recién nacidos con más de 1,000 g desarrolló enfermedad tratable.

Se encuentra un factor protector entre los niños pequeños para la edad gestacional en relación a los adecuados para la edad gestacional en la aparición de retinopatía de la Prematuridad grave en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014, lo cual no se ha podido correlacionar con otros trabajos similares.

No se encuentra relación entre los factores nutricionales y el uso de cirugía láser en Retinopatía de la prematuridad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2004 a 2014, dicha aseveración no ha sido correlacionada en trabajos previos.

CONCLUSIONES

1. Mejorar el aspecto nutricional de los prematuros para evitar alteración del desarrollo cognitivo, pero sin considerar influencia en Retinopatía de la prematuridad.
2. Realizar seguimiento a los pequeños para edad gestacional y de manera prospectiva corroborar el factor protector para Retinopatía de la prematuridad de esta población de pacientes
3. Control estricto del peso de los prematuros en relación al balance hidroelectrolítico para disminuir morbilidad de ductus arterioso, displasia broncopulmonar, pero sin repercusión en retinopatía de la prematuridad.
4. Realizar un seguimiento exhaustivo a los pequeños para edad gestacional y de manera prospectiva corroborar el factor protector para Retinopatía de la prematuridad Grave de esta población de pacientes
5. Mejora nutricional de lo prematuros para mejorar morbilidad, lo cual no influye en uso de cirugía láser en Retinopatía de la prematuridad.

RECOMENDACIONES

1. Tener un protocolo de Nutrición para todos los prematuros nacidos con peso menor de 1500 gramos.
2. Realizar trabajos de investigación con los pequeños para edad gestacional y de manera prospectiva corroborar el factor protector para Retinopatía de la prematuridad de esta población de pacientes
3. Monitoreo de peso y seguimiento del crecimiento de los prematuros nacido con peso menor de 1500 gramos.
4. Realizar trabajos de investigación con los pequeños para edad gestacional y de manera prospectiva corroborar el factor protector para Retinopatía de la prematuridad Grave de esta población de pacientes.
5. Tener un registro de los pacientes que reciben laser por retinopatía de la Prematuridad y registrar los factores de riesgo.
6. Seguimiento de Recién nacido pequeño para edad gestacional y corroborar de manera prospectiva su factor protector para retinopatía de la prematuridad

FUENTES DE INFORMACION

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203– 204.
2. Dale L. Phelps. Retinopathy of prematurity: History, Classification, and pathophysiology. *Neoreviws* 2001; 2: 160-162.
3. Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133– 140.
4. Ashton N. Retinal angiogenesis in the human embryo. *Br Med Bull* 1970; 26: 103–106.
5. Ceriani cernadas. Neonatología práctica. 2009 Retinopatía de la Prematuridad. Cap. 10. Pag 232 – 555.
6. Kimberly G.L. Choherty J.P. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional. Prematuridad, Hipermadurez, peso elevado y bajo peso para su edad gestacional. En *Manual de cuidados Intensivos Neonatales*. Edt Choherty J.P. Eichenwald E.C. Stark A.R. 4 Ed (Barc) 2005, 3: 50-66.
7. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):991–999.

8. Krishna A Rao, Jayashree Purkayastha, Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India, *Indian J Ophthalmol.* 2013 Nov; 61(11): 640–644.
9. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003; 112: 1016–1020.
10. Ruwan A. Silva and Darius M. Moshfeghi, Interventions in Retinopathy of Prematurity; *Neoreviews* 2012; 13; 476.
11. Langford K, Nicolaidis K, Miell JP: Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 1389–1393.
12. Brian W. Fleck and Neil McIntosh, Retinopathy of Prematurity: Recent Developments, *Neoreviews* 2009; 10; 20.
13. M. M. Slattery and J. Morrison, "Preterm delivery, "The Lancet, vol. 360, no. 9344, pp. 1489–1497, 2002.
14. Mena Nanniga, Diaz Carnot. Nutritional factors on retinopathy of prematurity. *Arch Argent Pediatric* 2011; 109(1):42-48.
15. Doig Turkowsky, Chafloque Cervantes, Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de muy bajo peso al

nacer egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima, Rev. Perú. Pediatr. 60 (2) 2007.

16. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)*. 2009 Jan; 23(1):25-30.
17. Norma técnica de salud atención del recién nacido pre termino con riesgo de retinopatía del prematuro. Minsa 2011; pág. 21-28.
18. J. Tucker and W. McGuire, "Epidemiology of preterm birth," *British Medical Journal*, vol. 329, no. 7467, pp. 675–678, 2004.
19. C. P. Howson, M. V. Kinney, and J. E. Lawn, Eds., "March of dimes, PMNCH, save the children, WHO. Born too soon," *The Global Action Report on Preterm Birth*, WHO., Geneva, Switzerland, 2012.
20. K. L. Kyser, F. H. Morriss Jr., E. F. Bell, J. M. Klein, and J.M. Dagle, "Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 119, pp. 795–800, 2012.
21. H. Chang, J. Larson H. Blencowe et al., "Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index," *The Lancet*, vol. 381, no. 9862, pp. 223–234, 2012.

22. Su B-H ea. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatrics and Neonatology*. 2014; pag-05.
23. M. M Lahra, P. J. Beeby, and H.E. Jeffery, "Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10 – year hospital cohort study", *Archives of Disease in childhood*, vol 94, no1, pp.F13-F16, 2009.
24. K. Flood and F. D. Malone, "Prevention of preterm birth," *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, vol. 17, pp. 58–63, 2012.
25. R. Romero, J. Espinoza, T. Chaiworapongsa, and K. Kalache, "Infection and prematurity and the role of preventive strategies," *Seminars in Neonatology*, vol. 7, no. 4, pp. 259–274, 2002.
26. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM: The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 (suppl 2):41–56.
27. Mirtha Gayoso, Susan Genaro, Preeclampsia como factor asociado al desarrollo de retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer nacidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre Enero 2005 y Diciembre 2011, *Rev. Perú. Pediatr.* 66 (2) 2013.
28. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, et al: Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011; 100: 343–353.

29. Academia americana de oftalmología, *Oftalmología pediátrica* edición 6, el sevier, 2008, pág. 324-326.
30. Cleide E.P. Trindade and Ligia M.S.S. Rugolo en *Free Radicals and Neonatal Diseases*, *Neoreviews* 2007; 8 ; 522.
31. Hardy P, Abram D, Li DY, Fernandez H, Varma DR, Chemtob S: Free radicals in retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: interaction with prostaglandins.
32. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps D ,Phillips CL, Schaffer DB, Tung B: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. 2014; 143-150.
33. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akgun S, Akova. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009.
34. P. Martinelli, L. Sarno, Chorioamnionitis and prematurity: a critical review, *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S4): 29–31.}
35. Lofqvist C, Niklasson A, Engstrom E, Friberg LE, Camacho-Hubner C, Ley D, Borg J, Smith LE, Hellström A: A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res* 2009; 65: 574–579.

36. M. M. Lahra, P. J. Beeby, and H. E. Jeffery, "Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study, " *Archives of Disease in Childhood*, vol. 94, no. 1, pp. F13–F16, 2009.
37. A. Abdulkadir, T. Kimimasa, M. J. Bell, T. A. MacPherson, B. B. Keller, and T. D. Yanowitz, "Placental inflammation and fetal hemodynamics in a rat model of chorioamnionitis," *Pediatric Research*, vol. 68, no. 6, pp. 513–518, 2010.
38. Aparna Ramasubramanian and Suzanne Johnston, en *Neonatal Eye Disorders Requiring Ophthalmology Consultation* Neoriviews 2011; 12 216-218.
39. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T: Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116: 2165–2169.

ANEXOS

1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

I. Datos de Filiación y datos del parto:

1. Nombre:
2. H.Cl. N°: N° de Caso:
3. Edad gestacional.....
4. Sexo Masculino(1)..... Femenino (2).....
5. Peso al nacer:gramos.
6. Apgar:(0-10)

II. ANTECEDENTES

7. Edad Materna: años.
8. Factores nutricionales:
9. Uso de Nutrición parenteral 1. si: 2. no.....
10. Lactancia materna 1. si: 2. no.....
11. Recuperación nutricional (Curva de Fenton) 1. si: 2. no.....
12. Uso de ventilación mecánica 1. si: 2. no.....
13. Uso de Corticoide Antenatal 1. si: 2. no.....

III. Evaluación oftalmológica

14. ROP 1. si: 2. no.....

15. ROP GRAVE 1. si: 2. no.....

CIRUGIA LASER 1. si: 2. no.....

