

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**HIPERGLUCEMIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

FIGURELLA ALEJANDRA SANDOVAL PÉREZ

ASESOR:

DRA. FIGURELLA FLORES FIGUEROA

Trujillo – Perú

2019

**HIPERGLUCEMIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD**



JURADO CALIFICADOR

DR. KAWANO KOBASHIGAWA JORGE

PRESIDENTE

DR. COSTA OLIVERA ROGER

SECRETARIO

DR. NOMBERRA LOSSIO JOSÉ

VOCAL

ASESOR

Dra. Fiorella del Pilar Flores Figueroa

Médico Neonatólogo – Docente del curso de Pediatría de la Facultad de Medicina

Humana de Universidad Privada Antenor Orrego

DEDICATORIA

A Dios, por su infinita misericordia, al darme la gracia y fuerza de poder concluir mis estudios en Medicina de manera satisfactoria.

A mamá, por darme la vida y orientarme en el camino que he tomado, siendo mi compañera inseparable desde el primer día de mi vida.

A la memoria de papá, por haberme dado la vida y haber confiado en mí en cada uno de mis pasos.

A las mejores, mamá Yolanda y tía Keli, por su amor infinito, sus enseñanzas constantes, su bondad extrema y generosidad sin límite.

A mi tía Coni, por permitirme estudiar esta profesión que tanto anhelé; gracias mil por su bondad infinita y apoyo permanente.

A mi familia, por su amor inigualable y constituir un pilar muy importante en mi formación profesional.

A cada una de las personas que de una u otra manera me ayudaron a lograr mi objetivo, con su cariño, apoyo moral y confianza.

AGRADECIMIENTO

Mi eterna gratitud:

- A Dios, por ser el artífice principal de mi vida y de mi formación.
- A mis padres, por haberme dado la vida y ser mis compañeros siempre.
- A mis Docentes de la Facultad de Medicina, por sus sabias enseñanzas que supieron calar hondamente en mi formación, tanto profesional como personal.
- A mi tía Nury, por ser la primera maestra de mi vida.
- A mi asesora, la doctora Fiorella Flores, por su alegría, gentileza, sabiduría y su valioso tiempo compartido conmigo, por guiarme sabiamente en la realización de este trabajo.
- A la Dra. Amalia Vega y al Dr. Caballero, por su paciencia y gentileza al apoyarme en la elaboración de esta investigación.
- A mis verdaderos amigos y a las personas tan especiales que formaron parte de mi vida, quienes con su lealtad y nobleza abrigaron mi corazón.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la hiperglucemia neonatal es factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad.

Material y Método: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, transversal, retrospectivo de casos y controles poblacional en el que se incluyeron 201 fichas de registro de neonatos prematuros ≤ 1500 g según criterios de selección, los cuales se dividieron en 2 grupos, los pacientes con retinopatía de la prematuridad o sin ella, aplicando el odds ratio y la prueba estadística de chi cuadrado.

Resultados: El análisis identificó que del total de neonatos prematuros ≤ 1500 g, 77 neonatos presentaron retinopatía de la prematuridad (ROP) y 124 no, obteniendo que en los neonatos que presentaron ROP, el 36% presentó hiperglucemia neonatal y 11% en los que no, siendo significativamente mayor en el grupo de los que presentaron ROP con un odds ratio de 4.49, ($p < 0.05$).

Conclusión: La hiperglucemia neonatal es factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad.

Palabras Clave: Hiperglucemia neonatal, factor de riesgo, Retinopatía de la prematuridad.

ABSTRACT

Objective: To determine if neonatal hyperglycemia is a risk factor for the development of retinopathy of prematurity.

Material and Method: An analytical, observational, cross-sectional, retrospective case-control population study was conducted in which 201 neonatal registry cards of preterm neonates $\leq 1500\text{g}$ were included, according to selection criteria, which were divided into 2 groups; patients with or without retinopathy of prematurity; applying the odds ratio and the chi square statistical test.

Results: The analysis shows that of all the preterm neonates $\leq 1500\text{g}$, 77 of them presented retinopathy of prematurity (ROP) and 124 not, obtaining that among the ones who presented ROP, 36% presented neonatal hyperglycemia and 11% did not, being significantly higher in the ROP group with an odds ratio of 4.49, ($p < 0.05$).

Conclusions: Neonatal hyperglycemia is a risk factor for the development of retinopathy of prematurity.

Keywords: Neonatal hyperglycemia, risk factor, retinopathy of prematurity.

PRESENTACIÓN

Cumpliendo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “HIPERGLUCEMIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD”, la cual tiene como finalidad determinar si la hiperglucemia neonatal es factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad en neonatos prematuros $\leq 1500\text{g}$ hospitalizados en el Servicio de Neonatología de Hospital Regional Docente de Trujillo, enero 2014 – diciembre 2018; así de esta manera poder prevenir el desarrollo de esta patología implementando un manejo adecuado de los valores de glucemia en los neonatos pre término y controlando los factores de riesgo predisponentes.

Por lo que, someto a evaluación del Jurado la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano.

INDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT.....	vi
I.INTRODUCCIÓN.....	1
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	8
III. OBJETIVOS.....	8
IV. HIPOTESIS.....	8
V. MATERIAL Y METODOS.....	10
5.1 Diseño de investigación.....	10
5.2 Población y muestra.....	11
5.3 Operacionalización de variables.....	13
5.4 Procedimientos y técnicas.....	18
5.5 Análisis de información.....	19
5.6 Consideraciones éticas.....	20
VI. RESULTADOS.....	21
VII. DISCUSIÓN.....	27
VIII. CONCLUSIONES.....	34
IX. RECOMENDACIONES.....	35
X. REFERENCIAS.....	36
XI. ANEXOS.....	39

I. INTRODUCCIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una enfermedad vascular proliferativa de la retina en desarrollo, anteriormente descrita como fibroplasia retrolental, que afecta principalmente a los neonatos prematuros, siendo su secuela principal la ceguera total o una pérdida sensible de la visión, inversamente proporcional al peso y la edad gestacional⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año nacen 15 millones de prematuros, con una proporción de más de 1 en 10 nacimientos, muriendo aproximadamente un millón de ellos por complicaciones durante el parto. Muchos de quienes sobreviven padecen de alguna discapacidad de por vida en relación con el aprendizaje, problemas auditivos y visuales⁽²⁾, siendo la retinopatía de la prematuridad la principal causa, llegando a afectar al 34% de ellos con menos de 1500g⁽³⁾.

Se ha reportado que a nivel mundial existen 50 000 niños ciegos por ROP y las dos terceras partes residen en Latinoamérica⁽⁴⁾, una revisión sistemática citada en la Guía Clínica de ROP de la OMS identificó en: Argentina (2010): 26.2%, Brasil (2010): 9.3%, Chile (2004): 12.3%, Cuba (2010): 5.1%, Guatemala (2010): 13%, Nicaragua (2004): 23.8%, México (2011): 9.4%, Colombia: 3.19% y Perú (2007): 19.1%, considerando que la mayor incidencia se encuentra en los países en vías de desarrollo⁽³⁾. Se calcula que al año aproximadamente 400 niños sufren pérdida visual debido a ROP siendo el 80% de estos, casos prevenibles⁽⁵⁾.

En el Perú, con el pasar de los años se ha mejorado la calidad de atención en servicios de cuidado intensivo neonatal, lo cual ha permitido el incremento de recién

nacidos pre término y bajo peso al nacer donde la ROP suele ser una de las secuelas más graves en esta población⁽⁶⁾.

La retina inicia su formación en la décimo sexta semana de gestación; al octavo mes, debido a la ubicación del nervio óptico, toda la vasculatura de la zona nasal se completa, llegando a ser vascularizada la zona temporal en su totalidad algunas semanas postparto. Por lo que al nacer un prematuro, este proceso se detiene⁽⁷⁾. Es por eso que la ROP es considerada como una irregularidad multifactorial en la retina y el vítreo, que da lugar al desarrollo de neovasos los cuales se multiplican de manera desorganizada generando una nueva vascularización⁽⁵⁾ en el límite entre la retina vascular y avascular⁽⁴⁾. Este puede agravarse progresivamente o detenerse de forma espontánea y producir un proceso de cicatrización dejando lesiones visibles dependiendo de su extensión⁽⁸⁾.

Estas lesiones se pueden visualizar mediante un fondo de ojo realizado por un oftalmólogo capacitado en patología neonatal, donde los hallazgos encontrados se colocan en un registro indicando la zona, estadio y extensión⁽³⁾. Los estadios son del 1 al 5 y evalúan la severidad de la patología desde la presencia de una línea plana que separa la retina posterior vascularizada de la periférica avascular hasta el desprendimiento total de la retina. Las zonas, donde se identifica la localización de la lesión, son 3 que abarcan zona nasal y/o temporal; y la extensión es valorada en 360° que se equiparan a las horas del reloj⁽⁹⁾.

Dicha patología se ha convertido en un problema de salud debido a que requiere un cuidado especializado, diario y minucioso necesitando más personal de salud, mayor número de horas, equipos tecnológicos y estancia hospitalaria prolongada⁽¹⁰⁾, asistencia administrativa, facilidad de acceso a la unidad neonatal y de cuidados intensivos⁽¹¹⁾, generando un aumento importante en los costos de

salud⁽¹²⁾; y también por las consecuencias psicológicas, sociales y económicas que genera para su entorno familiar y para el paciente⁽⁴⁾, por la falta de independencia total de sí mismo⁽¹²⁾. Es por eso que debido a los diferentes casos de ROP y sus secuelas, se debe brindar prevención efectiva y tratamiento oportuno para la preservación de la visión en los prematuros⁽¹³⁾ junto a una adecuada capacitación de todo el personal de salud en relación a los factores de riesgo que presente la madre o el recién nacido⁽¹⁰⁾.

Como medidas preventivas primarias, es necesario evitar el parto prematuro⁽⁶⁾, mejorar el uso del oxígeno⁽¹⁴⁾ como iniciar la reanimación con ventilación a presión positiva con bajos niveles de oxígeno (21%-30%), a requerimiento; mantener monitoreo constante de la saturación de oxígeno entre 89%-94% colocando alarma de saturación mínima 88% y máxima 95% a todo neonato que esté recibiendo oxígeno, además de un sistema de alarma de riesgo de ROP en las unidades de cuidados neonatales que evalúe edad gestacional, peso al nacer y ganancia del mismo.

Como prevención secundaria lo más importante es la realización del tamizaje oftalmológico, el cual debe ser realizado por un oftalmólogo capacitado a todos los prematuros hospitalizados con factores de riesgo para el desarrollo de ROP, en quienes nacieron antes de las 32 semanas se le realizará a las 4 semanas de edad postnatal o al cumplir las 31 semanas de edad gestacional corregida y en quienes nacieron a las 32 semanas o después, a las 35 semanas de edad gestacional corregida⁽⁶⁾.

Dentro de la prevención terciaria se intenta evitar lesiones posteriores discapacitantes⁽⁶⁾, asociado a un pronto tratamiento con fármacos como ranibizumab o bevacizumab intravítreo, por su efecto antiangiogénico⁽¹⁵⁾, y/o

fotocoagulación con láser, crioterapia, rehabilitación, según su estadiaje⁽¹⁴⁾, o una reevaluación entre 1 ó 2 semanas, hasta que los vasos hayan madurado lo suficiente⁽⁷⁾.

Existen diversos factores que contribuyen de manera favorable y desfavorable en el desarrollo de la retinopatía de la prematuridad. Como factores protectores tenemos a la alimentación con leche humana y calostro, la administración de lactoferrina oral en los países que está disponible, suplementos con vitamina A, E o inositol⁽³⁾; asimismo, los factores de riesgo pueden ser tanto maternos como neonatales, en los maternos tenemos la hipoxia crónica en útero, el retardo en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, hemorragias en el tercer trimestre, diabetes materna, madre fumadora⁽⁶⁾, corioamnionitis e infecciones sistémicas⁽¹³⁾; en los neonatales más importantes y con mayor asociación tenemos al bajo peso en el nacimiento, la prematuridad y los elevados niveles de oxígeno, otros son transfusiones continuas de sangre, hemorragia intraventricular, ductus permeable⁽⁴⁾, hiperglucemia, anemia, nutrición parenteral, administración de surfactante pulmonar, uso de eritropoyetina⁽¹⁶⁾, estados de hipoxemia transitoria o sostenida, activación del sistema renina angiotensina a nivel de la retina⁽¹⁷⁾, presencia de sepsis, nutrición parenteral, administración de esteroides pre y post natales, episodios hipercapnia o hipocapnia⁽⁵⁾, terapia inotrópica, deficiencia de vitamina E y del factor de crecimiento similar a la insulina-1⁽¹⁸⁾, la raza negra o asiática⁽¹⁶⁾.

La hiperglucemia tiene influencia en ROP debido a su alto efecto en el flujo sanguíneo de la retina, aumentando la formación de diacilglicerol y la proteína quinasa C, la cual tiene efecto sobre diferentes factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), permitiendo la angiogénesis y el aumento de la

permeabilidad vascular⁽¹⁹⁾. Además, en condiciones de hipoxemia sostenida, la secreción de hormonas contrarreguladoras son estimuladas, con consecuente aumento de la glucosa sérica⁽²⁰⁾, el incremento del VEGF en las células Muller de la retina permiten la proliferación alterada de sus vasos⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, periodos prolongados de hiperglicemia generarán que el proceso de neovascularización patológica comience⁽²¹⁾.

La hiperglucemia neonatal es definida como el nivel de glucosa por encima de 150mg/dL⁽²²⁾, siendo la alteración metabólica más frecuente en los recién nacidos más inmaduros, sobre todo en los de muy bajo peso al nacer. Es considerado como un hallazgo cotidiano⁽²³⁾ por presentarse en el 58% al 80% de esta población⁽¹⁸⁾, principalmente en la primera semana de vida⁽²⁰⁾. Aproximadamente un 80% de prematuros presenta hiperglucemia en los <750g, 72% en los <1000g, 68% entre 1000-1500g y <5% en los neonatos a término⁽²⁴⁾, aumentando la morbimortalidad y su estancia hospitalaria⁽²⁵⁾.

Debido a esta alteración metabólica, los riesgos en el neonato aumentan considerablemente, los cuales pueden manifestarse como disminución de la inmunidad, aumento del riesgo de infección, mala cicatrización de heridas⁽²¹⁾, daño a nivel del sistema nervioso central por el estrés oxidativo generado a nivel cerebral⁽²⁶⁾, alteraciones en el comportamiento⁽²⁷⁾, entre otros.

El manejo en estos pacientes consiste en la disminución de los niveles de glucosa, siendo esta la única manera de mejorar el flujo sanguíneo y prevenir la proliferación de la retinopatía⁽¹⁸⁾. La insulina es una forma, la cual no está indicada en todos los neonatos prematuros con hiperglucemia, sino en aquellos que presentan niveles de glucosa >180 – 250mg/dL más de 24-48h, glucemia >250mg/dL por más de 6h y

una glucosa $>360\text{mg/dL}$ ⁽²⁵⁾, glucosuria con diuresis osmótica y deshidratación⁽²⁰⁾, ya que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral y alteración hidroelectrolítica⁽¹⁸⁾.

Ahmadpour-Kacho M. y cols⁽²⁸⁾ realizaron un estudio de casos y controles, con el objetivo de determinar la asociación entre la hiperglucemia y la retinopatía de la prematuridad en todos los prematuros <34 semanas de edad gestacional y peso al nacimiento $<2000\text{g}$ ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico Amirkola desde marzo del 2007 hasta septiembre 2010. La población estuvo conformada por 155 neonatos. Entre sus hallazgos determinaron que 70 (45.2%) de ellos desarrollaron ROP y 85 (54.8%), no. Con respecto a la hiperglucemia, 33 (47.2%) de los neonatos con ROP la presentaron y sólo 5 (5.9%) en quienes no tenían ROP, $p=0.0001$, OR 14.27, IC95% 5.16 – 39.50. Es así que demostraron que existe una asociación significativa entre la hiperglucemia y ROP.

Mohamed S. y cols⁽¹⁹⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, con el objetivo de determinar la relación entre hiperglucemia y el desarrollo de retinopatía de la prematuridad en todos los prematuros menores a 32 semanas de edad gestacional ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el Hospital del Niño de la Universidad de Iowa desde el 2003 al 2007, la población estuvo conformada por 582 neonatos evaluados para descartar ROP. Entre sus hallazgos reportan que el 29% de los casos estudiados presentó ROP; el promedio de días de hiperglucemia aumenta el riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad OR 1.073, 95% IC [1.004 - 1.146] $p=0.04$. Además, demostraron que la duración de hiperglucemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ROP, aumentando el riesgo un 7% con cada día adicional de la hiperglucemia en los prematuros con extremadamente bajo peso al nacer que no haya recibido terapia con insulina.

Sabzehei K. y cols⁽²⁴⁾ realizaron un estudio retrospectivo, con el objetivo de establecer la incidencia de hiperglucemia neonatal, factores de riesgo asociados y el resultado de la misma en todos los prematuros de muy bajo peso ingresados en UCIN del Hospital de Mahdieh desde abril del 2009 hasta marzo del 2011, la población estuvo conformada por 564 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. Entre sus hallazgos reportan que el 31.7% (n=179) presentaron hiperglucemia; asimismo se demostró una asociación significativa entre la hiperglucemia y la retinopatía de la prematuridad en todos los estadios en quienes logran sobrevivir de esta población [OR=1.88, IC 95% = 1.06 – 3.34, p=0.03].

Mohsen L. y cols⁽¹⁸⁾ realizaron un estudio de cohorte, con el objetivo de determinar si la hiperglucemia está asociada de manera independiente a ROP en neonatos prematuros con edad gestacional menor igual de 32 semanas, peso $\leq 1500\text{g}$ ingresados dentro de sus primeras 24 horas de vida a UCIN del Hospital del Niño de la Universidad de Cairo, teniendo una población conformada por 65 neonatos. Entre sus hallazgos reportan que hubieron 19 casos ROP, más casos de ROP en la población con hiperglucemia que en la euglucémica (45% vs 15%, p=0.007, OR 4.78, IC 95% 1.46-15.60).

Justificación:

La investigación es conveniente porque nos permitirá establecer si la hiperglucemia es factor de riesgo para el desarrollo de Retinopatía de la Prematuridad, contribuyendo a su vez a la mejor comprensión de esta patología y a la detección temprana de la misma.

Es relevante debido a que involucra el estudio de dos factores que pueden comprometer de manera importante la calidad de vida del neonato pre término,

incrementando las cifras de morbimortalidad. La retinopatía de la prematuridad es un problema en muchos prematuros que ha aumentado por la elevada sobrevivencia de esta población, a nivel mundial, en el Perú y en La Libertad. Asimismo, puede condicionar a discapacidad que generaría la pérdida significativa de la visión hasta la ceguera, el cual puede ser causado por niveles elevados de glucemia de los neonatos pre término, generalmente debido a su inmadurez.

Si se llega a confirmar el riesgo se podrá implementar el manejo adecuado de la hiperglucemia en los neonatos pretérmino, controlar los factores de riesgo predisponentes y continuar disminuyendo la tasa de Retinopatía de la Prematuridad⁽²⁵⁾.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es la hiperglucemia neonatal factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad?

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general:

Determinar si la hiperglucemia neonatal es factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad

3.2. Objetivos específicos:

- Identificar la proporción de hiperglucemia en neonatos que presentaron retinopatía de la prematuridad.
- Determinar la proporción de hiperglucemia en neonatos que no presentaron retinopatía de la prematuridad.

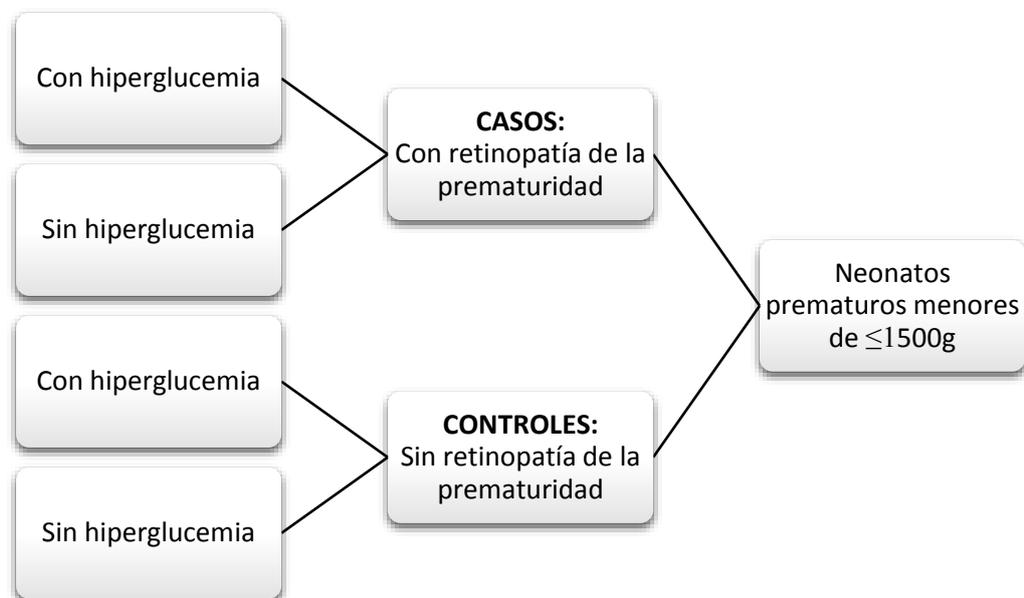
- Comparar la proporción de hiperglucemia en neonatos que presentaron retinopatía de la prematuridad con los que no presentaron.

IV. HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula:** La hiperglucemia neonatal no es un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad.
- **Hipótesis alterna:** La hiperglucemia neonatal es un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño de estudio



Se realizará un estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de casos y controles poblacional, en pacientes neonatos

prematuros $\leq 1500\text{g}$ al nacer, hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018.

Diseño específico

Casos y controles poblacional⁽²⁹⁾.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población diana

Neonatos prematuros ≤ 1500 gramos al nacer hospitalizados.

Población de estudio

Neonatos prematuros ≤ 1500 gramos al nacer hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018 que cumplen los criterios de selección.

Criterios de selección

✓ Criterios de inclusión (casos)

- Tener diagnóstico de retinopatía de la prematuridad.
- Tener historia clínica completa.
- Presentar valor de glucemia en al menos dos oportunidades durante su estancia hospitalaria.
- Presentar evaluación oftalmológica en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

✓ Criterios de inclusión (controles)

- No tener diagnóstico de retinopatía de la prematuridad.
- Tener historia clínica completa.
- Presentar valor de glucemia en al menos dos oportunidades durante su estancia hospitalaria.
- Presentar evaluación oftalmológica en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

✓ **Criterios de exclusión (casos y controles)**

- Neonatos con malformación congénita mayor, trisomías y cardiopatías congénitas cianóticas.
- Neonatos con madre VIH +
- Neonatos con otro diagnóstico oftalmológico independiente de retinopatía de la prematuridad.

Muestreo y muestra

Tipo de muestreo

Dado que se estudió a toda la población, no se utilizó técnicas de muestreo.

Unidad de Análisis

Neonatos prematuros $\leq 1500\text{g}$ al nacer con hiperglucemia neonatal.

Unidad de Muestreo

No corresponde

Tamaño muestral

Fue censal, ingresaron todos los neonatos prematuros $\leq 1500\text{g}$ hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional

Docente de Trujillo, durante el periodo de estudio y que cumplieron con los criterios de selección.

5.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Escala	Indicadores	Índice
Dependiente				
Retinopatía de la prematuridad	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico consignado en Historia Clínica	1.- Si 2.- No
Independiente				
Hiperglucemia neonatal	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico consignado en la Historia Clínica	1. Si 2. No

Definiciones operacionales

- **Retinopatía de la prematuridad:** Patología vascular de la retina diagnosticada por evaluación oftalmológica mediante la realización de fondo de ojo durante la estancia hospitalaria y consignada en la historia clínica⁽¹⁹⁾, siendo el fondo de ojo establecido por la Guía de Práctica Clínica de ROP del Ministerio de Salud de Perú desde el año 2005 como la prueba diagnóstica para esta patología⁽⁹⁾.
- **Hiperglucemia:** Valor de glucosa sérica >150mg/dL en al menos dos ocasiones diferentes durante la estancia hospitalaria⁽²⁸⁾.

5.4. PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS

Con el fin de obtener los datos de interés, se enviará una solicitud escrita al DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO (Anexo 1), siendo esta aprobada, el investigador se dirigirá al archivo, donde se encuentran guardadas las historias clínicas de dicho hospital, se le explicará sobre el estudio que se quiere realizar y se le entregará una copia de la autorización escrita; el investigador solicitará las historias clínicas de los neonatos prematuros con peso menor igual de 1500g al nacer hospitalizados en el Servicio de Neonatología durante el periodo de estudio del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018 que cumplen con los criterios de selección. Obteniendo las historias clínicas se realizará la recolección de la información en la ficha de recolección de datos. Finalmente, mediante el instrumento de recolección de datos, se procederá a vaciar la información en los cuadros para su tabulación (Anexo 2).

5.5. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Procesamiento y análisis estadístico

El equipo de cómputo usado será a base de una computadora portátil (laptop), con base operativa Windows 8. Para llevar a cabo el procesamiento y análisis de datos utilizaremos Microsoft Excel 2018 como hoja de cálculo y también el paquete estadístico IBM SPSS 25.0.0.

- **Estadística descriptiva**

Para las variables cualitativas como hiperglucemia y retinopatía de la prematuridad se utilizará las medidas de frecuencia y porcentaje.

- **Estadística analítica**

Se utilizará el test de Chi cuadrado de independencia de criterios.

Se aceptará la hipótesis alterna si el p-valor obtenido es menor de 0.05 como estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

- **Estadígrafo para el estudio**

Para el tipo de estudio se usará como estadígrafo el cálculo del ODDS RATIO, en el caso de nuestro estudio nos permitirá estimar la fuerza de asociación.

Para calcular el ODDS RATIO utilizaremos la siguiente fórmula:

	Con retinopatía de la prematuridad	Sin retinopatía de la prematuridad
Con hiperglucemia	A	b
Sin hiperglucemia	C	d

$$OR = \frac{\frac{\text{Casos no expuestos}}{\text{No casos en expuestos}}}{\frac{\text{Casos en no expuestos}}{\text{No casos en no expuestos}}}$$

- **Herramientas estadísticas**

Los resultados obtenidos en la investigación se distribuirán en una tabla de contingencia o tabla de 2x2.

5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto se realizará respetando los Principios de la declaración de Helsinki II⁽³⁰⁾ sobre las recomendaciones que guían a los medios de investigación biomédica que involucra a los seres humanos; la cual ha sido promulgada por la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013; como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificable. Nuestro trabajo no es experimental, sin embargo podemos adoptar varios de los principios propuestos. Se obtendrá también la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina y del Departamento de Investigación del “Hospital Regional Docente de Trujillo”.

- A los médicos especialistas se les informará a cerca de nuestro protocolo de investigación. El cual, en nuestro caso, incluirá al tipo de financiamiento, los objetivos del estudio, sus beneficios y los diferentes riesgos. Esto coincide con el Artículo N° 22 de la declaración antes mencionada.
- Tendremos a bien proteger la confidencialidad de los datos obtenidos de los participantes de nuestro estudio, así como el anonimato de estos. Es así como cumpliremos con el Artículo N° 9 el cual nos menciona del deber del investigador, así como de la responsabilidad que tendremos al realizar nuestro trabajo.

- Antes de cada prueba o evaluación no es necesario la aplicación del consentimiento informado debido que en el estudio no se realizaran procedimientos que impliquen participación de los estudiantes en procedimientos que puedan poner en riesgo la vida de ellos.
- Tendremos también que ceñirnos al artículo N° 36 de la declaración, el cual nos invita a mantener la obligación ética al momento de la publicación y difusión de nuestra investigación. También pondremos a disposición del público los resultados de nuestro trabajo, pero solo publicaremos los resultados positivos, respetando siempre lo antes mencionado.

En nuestro país, el Colegio Médico del Perú, en su Código de Ética y Deontología⁽³¹⁾ cita artículos desde el 42° al 48° dentro del campo de Trabajo de Investigación, donde el artículo 42° menciona que: Todo médico que investiga debe hacerlo respetando la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos, tales como las “Buenas Prácticas Clínicas”, la Declaración de Helsinki, la Conferencia Internacional de Armonización, el Consejo Internacional de Organizaciones de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el Reglamento de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud. Por lo que nuestro estudio también está tomando en cuenta lo que nos menciona el Colegio Médico del Perú.

También acataremos lo mencionado en el artículo 43° pero en nuestro caso, contaremos con la aprobación del Comité Revisor de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Además del artículo antes mencionado, nuestra investigación será regida por el 48° que nos menciona que no debemos incurrir en falsificación ni

plagio, así como también declararemos si nuestra investigación tiene o no conflicto de interés.

VI. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, analítico de corte transversal en neonatos prematuros ≤ 1500 gramos al nacer hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre 1 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018, teniendo como total de evaluados a 201 pacientes.

Tabla 1:

Proporción de hiperglucemia en neonatos que presentaron o no retinopatía de la prematuridad.

Hospital Regional Docente de Trujillo
Enero 2014 – Diciembre 2018

Hiperglucemia neonatal	Retinopatía de la prematuridad			
	Si	No	Si	No
	Frecuencia	(%)	Frecuencia	(%)
Si	28	(36%)	14	(11%)
No	49	(64%)	110	(89%)
Total	77	(100%)	124	(100%)

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas – HRDT.

*Chi cuadrado 18.026, $p < 0.05$, Odds ratio 4.49, IC95% (2.17 – 9.26).

La tabla 1 muestra la proporción de hiperglucemia en neonatos que presentaron o no retinopatía de la prematuridad (ROP). Un total de 77 neonatos presentaron ROP y 124 no, obteniendo que en los neonatos que presentaron retinopatía de la prematuridad, el 36% presentó hiperglucemia neonatal. Mientras que del total de neonatos que no tuvieron ROP el 11% tuvo hiperglucemia neonatal.

En cuanto a las pruebas de asociación, podemos apreciar un valor del Chi cuadrado de 18.026 con un valor $p < 0.05$, esto quiere decir que existe asociación

estadística significativa entre hiperglucemia neonatal y ROP. Mediante la prueba de Odds Ratio que mide la probabilidad de riesgo se observa $OR=4.49$ (IC95%) 2.17 –9.26, lo cual nos dice que existe hasta casi cinco veces más riesgo de presentar ROP en neonatos con hiperglucemia neonatal que en neonatos que no la presentaran.

VII. DISCUSIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una enfermedad vascular proliferativa de la retina en desarrollo, que afecta principalmente a los neonatos prematuros, siendo su secuela principal la ceguera total o una pérdida sensible de la visión⁽¹⁾, reportándose que a nivel mundial existen 50 000 niños ciegos por ROP y las dos terceras partes residen en Latinoamérica⁽⁴⁾, convirtiéndose en un problema de salud importante tanto para el personal de salud⁽¹⁰⁾ como para su entorno familiar del paciente⁽⁴⁾. Existen diversos factores que contribuyen favorable y desfavorablemente en el desarrollo de la retinopatía de la prematuridad, dentro de los cuales, como desfavorable, se encuentra la hiperglucemia neonatal⁽¹⁶⁾.

En el presente estudio se encontró que del total de neonatos que presentaron retinopatía de la prematuridad, el 36% desarrolló hiperglucemia neonatal, siendo así el mayor porcentaje con respecto a los que no desarrollaron ROP. Esto se asemeja al estudio realizado por Mohsen L. y cols⁽¹⁸⁾, donde de 65 pacientes seleccionados para su investigación, 31 pacientes (48%) fueron identificados con hiperglucemia neonatal y de este grupo 19 de ellos (29.2%) desarrolló ROP demostrando que los neonatos que desarrollaron ROP tuvieron un mayor porcentaje de hiperglucemia neonatal en comparación con los que no la desarrollaron (48% frente a 15% $p=0.007$, OR 4.78, IC95% [1.46-15.60]). Asimismo, el estudio de Ahmadpour-Kacho M. y cols⁽²⁸⁾ se asemeja al nuestro debido a que al evaluar 155 neonatos en total, 70 de ellos (45.2%) desarrollaron

ROP y 33 (47.2%) de los mismos desarrolló hiperglucemia neonatal a comparación de los 5 neonatos (5.9%) en el grupo que no tuvo ROP ($p=0.0001$, OR 14.27, IC95% [5.16-39.50]). En el estudio de Mohamed S. y cols⁽¹⁹⁾, de los 582 neonatos evaluados, quienes presentaron ROP tuvieron más días con hiperglucemia (7 vs 2, $p<0.0001$), coincidiendo con lo encontrado por nosotros. Al igual que en el estudio de Sabzehei K. y cols⁽²⁴⁾, estudiaron a 564 neonatos donde 179 (31.7%) presentaron hiperglucemia y de ellos 22 y encontraron asociación significativa con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad (OR = 1.88 IC95% [1.06-3.34], $p=0.03$).

Estos resultados se explican debido a la importante influencia que tiene la hiperglucemia neonatal en la retinopatía de la prematuridad por su alto efecto en el flujo sanguíneo de la retina, aumentando la formación de diacilglicerol y la proteína kinasa C, la cual tiene efecto sobre diferentes factores de crecimiento, permitiendo la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular⁽¹⁹⁾. Asimismo, en condiciones de hipoxemia sostenida, la secreción de hormonas contrarreguladoras son estimuladas, con consecuente aumento de la glucosa sérica⁽²⁰⁾, el incremento del VEGF en las células Muller de la retina permitiendo la proliferación alterada de sus vasos⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, periodos prolongados de hiperglicemia en la etapa neonatal generarán que el proceso de neovascularización patológica comience⁽²¹⁾.

Como se puede observar en los estudios previos, diferentes autores han evaluado diferentes variables de importancia dentro de sus entonos relacionadas con la retinopatía de la prematuridad, como la hiperglucemia

neonatal, para demostrar también si la hiperglucemia neonatal es un factor de riesgo para el desarrollo de ROP, lo cual nos permitirá implementar nuevas estrategias para lograr su respectivo tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los neonatos prematuros $\leq 1500\text{g}$ que presenten más de dos valores de glucemia neonatal $>150\text{mg/dl}$ durante su estancia hospitalaria tendrán hasta 5 veces más riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad que los que no presenten los valores mencionados.

IX. RECOMENDACIONES

1. Los resultados encontrados deben ser reconocidos para desarrollar estrategias preventivas oportunas orientadas a la realización de pruebas de tamizaje a todos los neonatos con mayor riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad y el manejo oportuno de la hiperglucemia neonatal una vez diagnosticada.
2. Es necesario llevar a cabo nuevos estudios con la finalidad de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M, et al. [Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines]. An Pediatr Barc Spain 2003. Diciembre de 2009;71(6):514-23.
2. Nacimientos prematuros [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Organización Panamericana de la Salud. Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad. Washington, D.C.: OPS; 2018.
4. Beauge B, Segura R, Díaz M, Fuentes Y, Baglán N. Incidence and conditions associated with retinopathy of prematurity. Rev Inf Cient. 2015; 93(5):1098-1109.
5. Martínez-Ruiz JC, Martínez-Carballo EM, Ramírez-Rodríguez CA. Incidencia de Retinopatía del Prematuro en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Bol Clínico Hosp Infant Estado Sonora. 15 de septiembre de 2015;32(2):82-86.
6. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Norma Técnica de Salud de Atención del Recién Nacido Pre Término con riesgo de Retinopatía de la Prematuridad. Primera Edición. Lima, 2011.
7. Curbelo Quiñones L, Durán Menéndez R, Villegas Cruz DM, Broche Hernández A, Alfonso Dávila A. Retinopatía del prematuro. Rev Cuba Pediatría. 2015;87(1):69-81.

8. Valeriano BB, Borges TF, Zantana YM, Bobadilla NB, Prevot RS. Secuelas de retinopatía en recién nacidos prematuros. *Rev Inf Científica*. 2015;92(4):832-841.
9. Ministerio de Salud. *Guía de Práctica Clínica Retinopatía de la Prematuridad*. Lima. Diciembre 2005.
10. Sausa MRG, Saavedra SDPS, Maguiña IGLD. Factores de riesgo que inciden en la retinopatía del prematuro en el servicio de neonatología en un hospital del Ministerio de Salud. *Salud Vida Sipanense*. 19 de septiembre de 2016;3(1):6-19.
11. Keraan Q, Tinley C, Horn A, Pollock T, Steffen J, Joolay Y. Retinopathy of prematurity in a cohort of neonates at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2016;107(1):64-69.
12. Van den Akker-van Marle ME, van Sorge AJ, Schalijs-Delfos NE. Cost and effects of risk factor guided screening strategies for retinopathy of prematurity for different treatment strategies. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. diciembre de 2015;93(8):706-712.
13. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;105(3):189-199.
14. Upadhyay A, Gupta NK. Retinopathy of Prematurity (ROP) and its Associated Pain. *Indian J Pediatr*. 2015;82(8):673-674.
15. Erol MK, Coban DT, Sari ES, Bilgin AB, Dogan B, Ozdemir O, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(6):340-343.

16. Hernández AS, Marrero BC, Melián LR, Suárez DR, Solanes JC, Azpeitia GG. Identificación de factores de riesgo asociados con la retinopatía del prematuro.: Estudio descriptivo. Arch Soc Canar Oftalmol. 2018;12(29):13-21.
17. Nath M, Chandra P, Halder N, Singh B, Deorari AK, Kumar A, et al. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity - A Possible Target for Therapeutic Intervention. PLoS ONE [Internet]. 29 de diciembre de 2016 [citado 2 de julio de 2019];11(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199007/>
18. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, Elsada M, Aly H. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2014;34(6):453-457.
19. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. BMC Pediatr. 2013;13(20):78.
20. Márquez-González H, Muñoz-Ramírez MC, Ramírez-García MÁ, Pineda-Frutos MF, Hernández-Ramírez C, Villa-Romero AR, et al. La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos. Rev Médica Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(S2):104-109.
21. Kermorvant-Duchemin E, Pinel AC, Lavalette S, Lenne D, Raoul W, Calippe B, et al. Neonatal hyperglycemia inhibits angiogenesis and induces inflammation and neuronal degeneration in the retina. PLoS One. 2013;8(11):e79545.

22. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2003;23(3):186-194.
23. Hiperglucemia en el recién nacido prematuro [Internet]. [citado 8 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403301775637>
24. Sabzehei MK, Afjeh SA, Shakiba M, Alizadeh P, Shamshiri AR, Esmaili F. Hyperglycemia in VLBW infants; incidence, risk factors and outcome. *Arch Iran Med.* 2014;17(6):429-434.
25. Manejo de la hiperglucemia neonatal. Macarena Reolid Pérez R3 HGUA Sección Neonatología Tutor: Pedro Muñoz. - PDF [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://docplayer.es/45265393-Manejo-de-la-hiperglucemia-neonatal-macarena-reolid-perez-r3-hgua-seccion-neonatologia-tutor-pedro-munoz.html>
26. Pereira Rosa A. et al. Neonatal hyperglycemia induces oxidative stress in the rat brain: the role of pentose phosphate pathway enzymes and NADPH oxidase. *Mol Cell Biochem* (2015) 403:159–167
27. Ramel SE, Long JD, Gray H, Durrwachter-Erno K, Demerath EW, Rao R. Neonatal hyperglycemia and diminished long-term growth in very low birth weight preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2013;33(11):882-886.
28. Ahmadpour-Kacho M, Motlagh AJ, Rasoulinejad SA, Jahangir T, Bijani A, Pasha YZ. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Pediatr Int.* 2014;56(5):726-730.

29. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte: Metodología, sesgos y aplicación. Rev Cuba Hig Epidemiol. 2007;45(3):0-0.
30. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
31. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.

XI. ANEXOS

ANEXO 1

“Año de la lucha contra la corrupción e impunidad”

SOLICITO: AUTORIZACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

SR.

DR. FERNANDO GIL RODRÍGUEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

S.D.

Fiorella Alejandra Sandoval Pérez, identificada con DNI N° 70428169, egresada de la facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, con el debido respeto me presento:

Que, por motivo de realizar mi Tesis “Hiperglucemia neonatal como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad”, solicito permiso para la revisión de las historias clínicas de los pacientes estipulados. Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Trujillo, 11 de febrero del 2019

Fiorella Alejandra Sandoval Pérez

DNI: 70428169

ANEXO 2

N° de historia clínica:

1. Fecha de nacimiento:

2. Edad gestacional:

3. Género:

FEMENINO

MASCULINO

4. Peso al nacer:

5. Valor de la glucemia durante estancia hospitalaria:

	Valor de hiperglucemia
1	
2	

6. Presencia de Retinopatía:

SI NO

7. Sepsis:

SI NO

8. Tiempo de soporte ventilatorio:

_____ días de CPAP.

_____ días de Ventilación mecánica (VM).