

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**“Alteraciones de la gasometría arterial asociadas a retinopatía en
prematuros de muy bajo peso al nacer”**

Área de Investigación:

Neonatología

Autor:

Br. Martina Rosaria Huamán Rodríguez

Jurado Evaluador:

Presidente: Peralta Chávez Víctor

Secretaria: Leiva Becerra Elvira del Carmen

Vocal: Anticona Carranza Noé Cristian Valeri

Asesor:

Tapia Zerpa Jorge Luis

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3585-6525>

TRUJILLO – PERÚ

2021

Fecha de sustentación: 2021/04/28

RESUMEN:

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal, con diseño casos y controles anidado en una cohorte, en el Hospital Belén de Trujillo, durante un período de 5 años, con el objetivo de determinar si las alteraciones de la gasometría arterial están asociadas a retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Se identificaron 2 grupos: 49 casos y 147 controles. La asociación entre cada alteración de la gasometría arterial y la ROP fue evaluada empleando el test chi-cuadrado de independencia de criterios y para el ajuste al efecto de las restantes alteraciones, se realizó el análisis multivariado de regresión logística. La hiperoxemia estuvo presente en el 57.1 % de estos prematuros, con diferencia estadística significativa ($p < 0.05$); sin embargo, la hipoxemia, hipercapnia y acidosis, estuvieron presentes en un porcentaje menor (8.2 %, 16.3% y 18.4% respectivamente). La edad gestacional < 28 semanas, el peso al nacer < 1000 gramos, la reanimación cardiopulmonar, la intubación orotraqueal, el apgar < 7 al minuto de vida y el uso de ventilación mecánica estuvieron asociados a la presencia de ROP con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los prematuros nacidos vía cesárea presentaron ROP en menor porcentaje que los nacidos vía vaginal, con una diferencia estadística significativa. En el análisis multivariado, se observó que el único coeficiente significativo asociado a ROP fue la edad gestacional < 28 semanas con un odds ratio (OR= 7.34).

Conclusión: La hiperoxemia en prematuros de MBPN está asociada a la ROP; por lo tanto, su presencia en este grupo etéreo, incrementa el riesgo de ROP.

La edad gestacional < 28 semanas, el peso < 1000 gramos, la reanimación cardiopulmonar, la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y el apgar a los 5 minutos < 7 , están asociados a la ROP; sin embargo, el único factor que influye significativamente en la estimación de la ROP es la edad gestacional $< a 28$ semanas, la cual incrementa 7.34 veces el riesgo. El parto vía cesárea disminuye el riesgo de presentar ROP.

Palabras clave: Retinopatía de la prematuridad, pretérmino, hiperoxia, hipoxia, acidosis

ABSTRACT:

An observational, analytical, retrospective and longitudinal study was carried out, with a case-control design nested in a cohort, at the Hospital Belen de Trujillo, over a period of 5 years, with the objective of determining if the alterations in arterial blood gases were associated a retinopathy in very low birth weight premature infants.

Two groups were identified: 49 cases and 147 controls. The association between each alteration of arterial blood gas and ROP was evaluated using the chi-square test of criteria independence and for the adjustment to the effect of the remaining alterations, the multivariate logistic regression analysis was performed. Hyperoxemia was present in 57.1% of these premature infants, with a statistically significant difference ($p < 0.05$); however, hypoxemia, hypercapnia, and acidosis were present in a lower percentage (8.2%, 16.3%, and 18.4%, respectively). Gestational age < 28 weeks, birth weight < 1000 grams, cardiopulmonary resuscitation, orotracheal intubation, apgar < 7 minutes after life, and the use of mechanical ventilation were associated with the presence of ROP with a statistically significant difference ($p < 0.05$). Premature infants delivered via cesarean section presented ROP in a lower percentage than those delivered vaginally, with a statistically significant difference. In the multivariate analysis, it was observed that the only significant coefficient associated with ROP was gestational age < 28 weeks with an odds ratio ($OR = 7.34$).

Conclusions: Hyperoxemia in very low birth weight premature infants is associated with ROP; therefore, its presence in this age group increases the risk of ROP.

Gestational age < 28 weeks, weight < 1000 grams, cardiopulmonary resuscitation, endotracheal intubation, mechanical ventilation, and apgar at 5 minutes < 7 are associated with ROP; However, the only factor that significantly influences the estimation of ROP is gestational age < 28 weeks, which increases the risk 7.34 times. Cesarean delivery reduces the risk of developing ROP.

Keywords: Retinopathy of Prematurity, preterm infant, hyperoxia, hypoxia, acidosis

INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
III. RESULTADOS.....	11
IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	23
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
VII. ANEXOS.....	27

I. INTRODUCCIÓN:

1.1 Antecedentes:

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente a prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN) y puede producir baja visión y ceguera (1-4). Se ha reportado que la incidencia de ROP oscila entre 20 y 35 %, alcanzando hasta 90% en los recién nacidos de peso menor a 750 g (2,3,5,6). La Vermont Oxford Network Database (VON) ha estimado una incidencia de 32.2% para cualquier forma de ROP en recién nacidos de MBPN para el año 2010 (4).

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ROP son la edad gestacional menor a 30 semanas y el muy bajo peso al nacer (MBPN: peso menor a 1500 g); sin embargo, condiciones como: la pobre ganancia de peso, el incremento reducido del IGF (factor de crecimiento insulinoide), la alta fracción inspirada de oxígeno, la hipoxia, el síndrome de distres respiratorio, el embarazo gemelar, la anemia, la transfusión sanguínea, las infecciones fúngicas, la sepsis y la hemorragia intraventricular, también están asociadas a la etiopatogenia del ROP (1,7).

La oxigenoterapia es uno de los factores más estudiado en el desarrollo del ROP, encontrándose que la administración de elevadas concentraciones de oxígeno resulta en el desarrollo de esta enfermedad (3,8). Desde las observaciones iniciales de Cambell y más tarde los estudios por Michaelson, Ashton y Patz, se reconoce que la alta concentración de oxígeno al nacer, daña los capilares retinianos frágiles, recién formados, causando un vaso obliteración (4,5,9). Aún el aire ambiental puede conducir a hiperoxia, comparado con el ambiente intrauterino donde la presión promedio de oxígeno es menor que 50 mmHg. En estudios realizados en gatos, Ashton establece la noción de toxicidad del oxígeno (fase 1), seguida por la vasoproliferación mediada por la hipoxia (fase 2) (5).

Se cree que la patogenia del ROP involucra dos fases secuenciales. La primera fase (vaso-obliterante) puede ser activada por la hiperoxia en el período postnatal inmediato. El alto nivel de oxígeno suprime el factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) y da como resultado el cese del crecimiento normal de los vasos y la regresión de los vasos existentes. La segunda fase ocurre cuando las áreas de la retina en desarrollo se vuelven relativamente hipóxicas, lo que estimula la liberación de VEGF y la neovascularización, una de las características del ROP severo (10, 11,).

Con la nueva técnica de monitoreo continuo de la oxigenación (transcutánea), la asociación de oxigenación y retinopatía es más evidente, encontrándose una asociación entre ROP y exposición a altos niveles de presión arterial de oxígeno ($\text{PaO}_2 > 80 \text{ mmHg}$) (12). Se reporta que valores de pulsioximetría mayores a 93% se correlaciona con valores promedio de la PaO_2 de $107.3 \pm 59.3\% \text{ mmHg}$ (8,12).

Entre los factores de riesgo menos estudiados para el desarrollo de ROP, se mencionan a la hipoxemia y la apnea, puesto que estos hechos condicionan un estado de hipoxia durante el cual se acumulan radicales libres que son potencialmente tóxicos y actúan en el tejido retinal una vez instaurada la oxigenación y la reperfusión (3,13). El estrés oxidativo, inducido por la hipoxia, juega un papel crucial en la patogénesis del ROP. La condición relativamente hipóxica de la retina desencadena la proliferación anormal de vasos y conduce a la neovascularización (14). Por lo tanto, la hipoxia y la baja saturación de oxígeno son considerados factores de riesgo para ROP.

Estudios en humanos reportan que la prevención de la hiperoxia e hipoxia disminuyen la incidencia de ROP (2); sin embargo, no sólo las alteraciones de la oxigenación se asocian a ROP, pues alteraciones del CO_2 como la hipercapnia, también se relacionan con el desarrollo de esta patología y, su acción probablemente se debe, a un efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos que permite la exposición de la retina a la acción del oxígeno. En el estudio de Charles se encuentra una asociación entre $\text{pCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ con fibroplasia retrolental y se asume que la hipercapnia puede abolir la vasoconstricción retinal protectora y permitir el libre flujo de sangre hiperóxica potencialmente tóxica para el tejido retinal (3,14,15).

Por otro lado, también se menciona a la acidosis como factor asociado con el desarrollo del ROP, pero esta alteración tiene un rol aún no bien establecido en la regulación del flujo sanguíneo retinal, pudiendo afectar la retina inmadura y favoreciendo el desarrollo de retinopatía. En animales de experimentación se ha

demostrado, que la acidosis metabólica por sí sola, determina una marcada neovascularización semejante a la descrita en la ROP (3,16)

Actualmente la monitorización de la oxigenación de un recién nacido se evalúa a través de la oximetría de pulso; sin embargo, la agudeza, precisión y confiabilidad de su medición pueden afectarse por factores como: la tecnología usada, la localización del sensor, la calidad de la señal y condiciones clínicas específicas (anemia, hipoperfusión arterial de la piel, hipotermia) (17,18). También se conoce que la relación entre saturación de oxígeno (SaO₂) y PaO₂ es asintótica y la SaO₂ es un pobre estimador de los valores de PaO₂ cuando éstos son altos; de tal manera que un valor de SaO₂ mostrado puede estar asociado con un amplio rango de PaO₂, contenido de oxígeno y entrega - extracción de oxígeno. El tipo de hemoglobina (Hb A vs Hb fetal) también altera la relación entre SaO₂ y PaO₂ y, factores como la luz ambiental, el ruido y el movimiento pueden alterar la lectura de la SaO₂ por el pulsioxímetro (18,19).

La mejora de cuidados neonatales en el Perú ha incrementado el rango de supervivencia de los prematuros y, consecuentemente, la incidencia de ROP; sin embargo, aunque los rangos de incidencia y la edad de distribución de la población en riesgo para ROP están bien establecidos, los mecanismos patogénicos subyacentes permanecen pobremente entendidos (4). Por lo tanto, a pesar de los avances en las intervenciones terapéuticas antenatales y neonatales, el ROP continúa siendo una patología que amenaza la visión, requiriendo vigilancia e intervención temprana para prevenir la progresión a alteraciones visuales adversas o ceguera.

En el Hospital Belén de Trujillo nacen aproximadamente 3400 bebés al año, de los cuales el 14.33% son prematuros y de éstos el 19.09 % tienen muy bajo peso al nacer. Por lo tanto, existe una alta población con riesgo de desarrollar ROP. La literatura reporta que existe asociación entre oxigenoterapia y SaO₂ con ROP; sin embargo, existen pocos estudios que asocian dicha patología con la PaO₂, específicamente hiperoxemia e hipoxemia. De forma similar se ha encontrado asociación del ROP con la hipercapnia y acidosis, pero los estudios son escasos. Considerando estos antecedentes, se propone realizar un estudio con la finalidad de

determinar si las alteraciones de la gasometría arterial como la hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnia y acidosis están asociadas con la ROP en prematuros de muy bajo peso al nacer.

1.2 Enunciado del problema:

¿Existe asociación entre las alteraciones de la gasometría arterial y la retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer?

1.3 Objetivos:

General:

Determinar que las alteraciones de la gasometría arterial están asociadas a retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Específicos:

Determinar la frecuencia de exposición a las alteraciones de la gasometría arterial en prematuros de muy bajo peso al nacer con ROP.

Determinar la frecuencia de exposición a las alteraciones de la gasometría arterial en prematuros de muy bajo peso al nacer sin ROP.

Comparar la frecuencia de exposición a las alteraciones de la gasometría arterial en cada uno de los grupos con y sin ROP, estimando el riesgo asociado a la exposición (odds ratio).

1.4 Hipótesis:

Ha: Las alteraciones de la gasometría arterial están asociadas a retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Ho: Las alteraciones de la gasometría arterial no están asociadas a retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Diseño del estudio:

Tipo de Investigación: Observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal.

Diseño de investigación: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

2.2. Población muestra y muestreo:

Población: Todos los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer atendidos en el hospital Belén de Trujillo en el período comprendido entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 32 semanas.
- Recién nacidos con peso menor a 1500 g (MBPN).
- Recién nacidos de ambos sexos.
- Recién nacidos con evaluación oftalmológica consignada en registro clínico.

Criterios de Exclusión:

- Recién nacidos con diagnóstico de malformaciones congénitas o cromosopatías.
- Recién nacidos con shock séptico o cardiopatía congénita cianótica.
- Fallecidos durante el período de estudio.
- Recién nacidos con registro o historia clínica incompletos.

Muestra y muestreo:

La unidad de análisis lo constituyó el recién nacido de muy bajo peso al nacer evaluado según Protocolo ROP (20). La unidad de muestreo fue el registro e historia clínica de cada recién nacido que cumplió con los criterios de selección. El marco muestral estuvo conformado por el listado de los recién nacidos evaluados según Protocolo ROP, que se encontraron en los archivos del Hospital Belén de Trujillo.

Muestra:

La muestra estuvo conformada por 49 recién nacidos con retinopatía de la prematuridad (casos) y 147 recién nacidos sin retinopatía de la prematuridad (controles). El tamaño de muestra se determinó empleando la fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles, con un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80% (Anexo 1).

Muestreo:

Luego de aplicar los criterios de selección, se conformaron 2 grupos de recién nacidos prematuros: Con ROP y sin ROP. La muestra tanto para los casos como para los controles fue seleccionada mediante muestreo aleatorio simple, empleando el programa IBM SPSS Statistics 24, para lo cual se hizo una numeración de los casos y controles identificados de la casuística en el período de estudio y de ellos se seleccionaron a los 49 casos y 147 controles.

2.3. Definición operacional de variables:

2.3.1 Variable Independiente o exposición:

Alteraciones de la gasometría arterial: Según resultados obtenidos del primer gas arterial tomado durante las primeras 24 horas de vida, se consideró:

- Alteraciones de la presión arterial de oxígeno (PaO₂):
 - Hiperoxemia: valor de PaO₂ > 80 mm Hg
 - Hipoxemia: valor de PaO₂ < 50 mm Hg
- Hipercapnia: valor de PaCO₂ > 50 mm Hg
- Acidosis: valor de pH < 7.25

2.3.2 Variable Dependiente o resultado:

Retinopatía de la Prematuridad: Patología diagnosticada por médico Oftalmólogo según Protocolo ROP (20).

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	ÍNDICES (forma de registro)
Independiente: - Hiperoxemia	Categórica	Nominal	PaO ₂ : > 80 mm Hg	Presente/ ausente
- Hipoxemia	Categórica	Nominal	PaO ₂ : < 50 mm Hg	Presente/ ausente
- Hipercapnia	Categórica	Nominal	PaCO ₂ > 50 mmHg	Presente/ ausente
- Acidosis	Categórica	Nominal	pH < 7.25	Presente/ ausente
Dependiente: ROP	Categórica	Nominal	Diagnóstico de ROP realizado por un oftalmólogo	Presente/ ausente

2.4. Procedimientos y Técnicas:

Luego de obtener el permiso correspondiente del responsable de la Unidad de Capacitación y Docencia del Hospital Belén de Trujillo, se captaron los registros e historias clínicas de interés. Posteriormente se revisaron y seleccionaron a los que cumplieron los criterios de selección. Partiendo de esta cohorte, se eligieron por muestreo aleatorio simple a los casos y a los controles:

- **CASOS:** Lo constituyeron los 49 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con diagnóstico de ROP.
- **CONTROLES:** Lo constituyeron los 147 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer sin diagnóstico de ROP.

El diagnóstico oftalmológico se hizo siguiendo el Protocolo ROP, el cual sigue las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana

de Oftalmología. A cada recién nacido se le efectuó una exploración oftalmológica al mes de vida, con evaluaciones posteriores cada 15 días en los casos negativos y semanalmente en aquellos con alteración retinal. El examen oftalmológico fue realizado por un oftalmólogo con experiencia en patología de retina. Previo al procedimiento, los ojos fueron dilatados con una combinación de gotas oculares tropicamida al 0.5% y fenilefrina al 2.5%, 1 gota cada 10 minutos por 2 veces la primera y una vez la segunda. La evaluación oftalmológica se efectuó mediante oftalmoscopia binocular indirecta y lentes de 20 dioptrías, utilizándose en algunos casos la técnica de depresión escleral (18).

Tanto en los casos, como en los controles se evaluó la presencia o ausencia de causas o variables condicionantes (Exposición), considerándose:

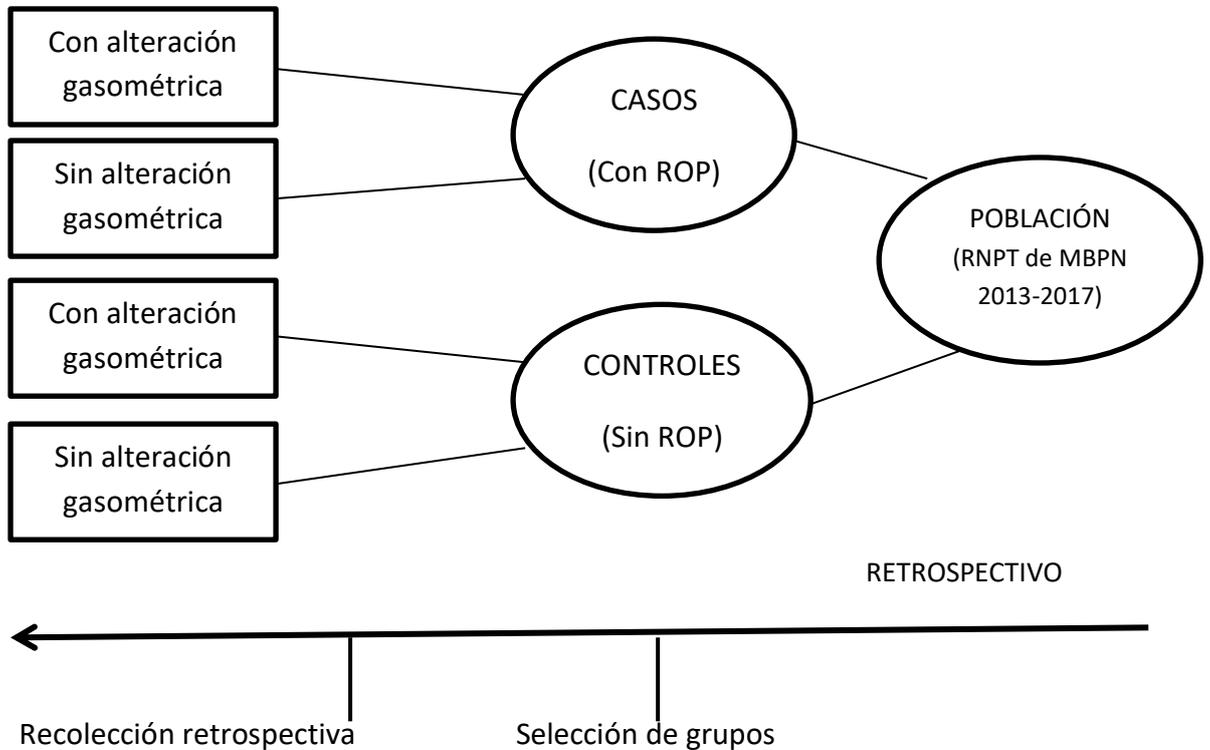
- Grupo expuesto: Recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer que presentaron alteraciones de la gasometría arterial (hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnia o acidosis) durante las primeras 24 horas de vida.
- Grupo no expuesto: Recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer que no presentaron alteraciones de la gasometría arterial (hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnia o acidosis) durante las primeras 24 horas de vida.

Los datos requeridos fueron transcritos a fichas de recolección de datos para su posterior procesamiento (Anexo 2).

Las gasometrías fueron determinadas procesando las muestras extraídas del catéter introducido en la arteria umbilical o por punción de la arteria radial, en el gasómetro Nova Biomedical phox ultra. Para determinar las alteraciones gasométricas se evaluó la primera gasometría tomada en hospitalización dentro de las primeras 24 horas de vida.

El diseño de investigación del presente estudio corresponde a un estudio de casos y controles anidado en una cohorte y puede ajustarse al siguiente esquema:

Diseño de Estudios Analíticos: Casos y Controles:



2.5. Plan de análisis de datos:

Los datos recolectados fueron registrados en una base de datos elaborada en IBM SPSS Statistics 24, procesados y presentados en tablas de frecuencias bidimensionales.

La asociación entre cada alteración de la gasometría arterial y la ROP en prematuros de MBPN fue evaluada empleando el test Chi-cuadrado de independencia de criterios, como parte del análisis bivariado. De forma similar se evaluó la asociación de otros factores asociados a la gasometría arterial con la ROP.

La evaluación de la asociación entre la alteración de la gasometría arterial y la ROP en prematuros de MBPN, ajustada al efecto de otros factores asociados a la gasometría arterial, se realizó empleando el análisis multivariado de regresión logística, incluyendo todos los factores con significancia estadística en el análisis bivariado.

En el análisis de la relación se reportó el OR y su correspondiente intervalo confidencial del 95%. Las pruebas se realizaron con el 5% de significancia, aceptándose su relación si $p < 0.05$.

III. RESULTADOS:

TABLA N° 1

DISTRIBUCIÓN DE PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER CON
RETINOPATÍA SEGÚN ALTERACIONES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL.

Alteraciones de la gasometría arterial	N.º	%
1. Alteraciones de la Presión arterial O2		
- Hipoxemia		
Presente	4	8.2
Ausente	45	91.8
- Hiperoxemia		
Presente	28	57.1
Ausente	21	42.9
2. Hipercapnia		
Presente	8	16.3
Ausente	41	83.7
3. Acidosis		
Presente	9	18.4
Ausente	40	81.6
Total	49	100.0

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo

TABLA N° 2
DISTRIBUCIÓN DE PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER SIN
RETINOPATÍA SEGÚN ALTERACIONES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL.

Alteraciones de la gasometría arterial	N.º	%
1.Alteraciones de la Presión arterial O2		
-Hipoxemia:		
Presente	15	10.2
Ausente	132	89.8
-Hiperoxemia:		
Presente	60	40.8
Ausente	87	59.2
2.Hipercapnia		
Presente	24	16.3
Ausente	123	83.7
3.Acidosis		
Presente	18	12.2
Ausente	129	87.8
Total	147	100.0

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo

TABLA N.º 3
DISTRIBUCIÓN DE PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER SEGÚN
RETINOPATÍA Y ALTERACIONES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL.

Alteraciones de la Gasometría arterial	Retinopatía del prematuro				Prueba
	Presencia		Ausencia		
	N.º	%	N.º	%	
Hipoxemia					
Presencia	4	8.2	15	10.2	$\chi^2 = 0.17$ p=0.676
Ausencia	45	91.8	132	89.8	
Hiperoxemia					
Presencia	28	57.1	60	40.8	$\chi^2 = 3.96$ p=0.047
Ausencia	21	42.9	87	59.2	
Hipercapnia					
Presencia	8	16.3	24	16.3	$\chi^2 = 0.00$ p=1.000
Ausencia	41	83.7	123	83.7	
Acidosis					
Presencia	9	18.4	18	12.2	$\chi^2 = 1.16$ p=0.282
Ausencia	40	81.6	129	87.8	
Total	49	100.0	147	100.0	

p > 0.05 No existe diferencia estadística significativa.

p < 0.05 Existe diferencia estadística significativa

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo

TABLA N.º 4
DISTRIBUCIÓN DE PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER SEGÚN
RETINOPATÍA Y FACTORES ASOCIADOS A LA GASOMETRÍA ARTERIAL.

Factores asociados a la Gasometría arterial*	Retinopatía del prematuro				Prueba
	Presencia		Ausencia		
	N.º	%	N.º	%	
Prematuro extremo (Edad gestacional < 28 sem)					
Si	30	61.2	18	12.2	$\chi^2 = 47.68$ p= 0.00**
No	19	38.8	129	87.8	
Extremadamente bajo peso al nacer (< 1000 gramos)					
Si	26	53.1	27	18.4	$\chi^2 = 22.42$ p= 0.000**
No	23	46.9	120	81.6	
Parto cesárea					
Si	19	38.8	89	60.5	$\chi^2 = 7.04$ p= 0.008**
No	30	61.2	58	39.5	
RCP					
Si	32	65.3	64	43.5	$\chi^2 = 6.97$ p= 0.008**
No	17	34.7	83	56.5	
Intubación orotraqueal					
Si	20	40.8	35	23.8	$\chi^2 = 5.27$ p= 0.022*
No	29	59.2	112	76.2	
Uso de surfactante					
No	35	71.4	93	63.3	$\chi^2 = 1.08$ p= 0.299
Si	14	28.6	54	36.7	
Ventilación mecánica					
Si	28	57.1	53	36.1	$\chi^2 = 6.74$ p= 0.009**
No	21	42.9	94	63.9	
Apgar 1 min <7					
Si	39	79.6	89	60.5	$\chi^2 = 5.88$ p= 0.015*
No	10	20.4	58	39.5	
Apgar 5 min <7					
Si	11	22.4	31	21.1	$\chi^2 = 0.04$ p= 0.841
No	38	77.6	116	78.9	
Total	49	100.0	147	100.0	

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo

TABLA N.º 5
RELACIÓN MULTIVARIADA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
RETINOPATÍA EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER.

Factor de riesgo*	B	E E	Wald	p	OR	IC 95%
Hiperoxemia	0.695	0.392	3.138	0.076	2.00	0.93; 4.32
EG < 28 sem.	1.994	0.487	16.744	0.000	7.34	2.83; 19.1
Peso < 1000 g	0.439	0.480	0.836	0.360	1.55	0.60; 3.97
Cesárea	-0.413	0.398	1.075	0.300	0.66	0.30; 1.45
RCP	0.353	0.503	0.492	0.483	1.42	0.53; 3.81
Intubación orotraqueal	-0.495	0.598	0.686	0.408	0.61	0.19; 1.97
Ventilación mecánica	-0.066	0.478	0.019	0.889	0.94	0.37; 2.39
APGAR 1min < 7	0.411	0.512	0.644	0.422	1.51	0.55; 4.11
Constante	-2.495	0.517	23.257	0.000	0.08	

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo

*: Considera a los factores significativos en el análisis bivariado

p > 0.05 No existe diferencia estadística significativa.

p < 0.01 Existe diferencia estadística altamente significativa

IV. DISCUSIÓN:

La ROP continúa siendo una causa de ceguera potencialmente prevenible a nivel mundial, pero su incidencia se ha incrementado en los últimos años (6). Esto probablemente se deba a un mejor equipamiento de las unidades neonatales, a una mayor sobrevivencia de los prematuros de MBPN y a una frecuente evaluación oftalmológica (3,14).

La Academia Americana de Oftalmología, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana de Oftalmología y Estrabismo Pediátricos recomiendan la detección de ROP a recién nacidos con peso al nacer <1500 gramos o una edad gestacional \leq 30 semanas y a aquellos con un peso al nacer de 1500-2000 gramos o una edad gestacional > 30 semanas si presentaran un curso clínico inestable (2,21).

Estudios internacionales han reportado un amplio rango de incidencia de ROP: en Noruega (10%), Australia (16%), Newslands (21.5%), India (27%), Singapur (29.2%), Finlandia (27.3%) Omán (34%) y Estados Unidos (47%) (2,7). En un estudio sueco, el ROP se presentó en el 73% de los recién nacidos con edad gestacional menor a 27 semanas; mientras que, en Noruega, el ROP se presentó en el 33% de los menores de 28 semanas (5).

En nuestro estudio hemos identificado 76 casos de ROP (17.3 %) de un total de 439 nacimientos prematuros de MBPN ocurridos durante un período de 5 años (2013 - 2017). Aunque esta cifra no representa la incidencia de ROP en nuestro medio, consideramos que ésta podría ser mayor, debido a que el hospital donde se desarrolló el estudio, es un centro de referencia con alto el número de atenciones de prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional.

Nuestro estudio ha evaluado la presencia de alteraciones de la gasometría arterial en prematuros de MBPN con ROP, observándose que la hiperoxemia estuvo presente en el 57.1 % de estos prematuros; sin embargo, la hipoxemia, hipercapnia y acidosis, estuvieron presentes en un porcentaje menor (8.2 %, 16.3% y 18.4% respectivamente) (tabla 1).

La oxigenoterapia sigue siendo considerada la principal causa de esta afección (3). Un estudio de cohorte paralela realizado por Bancalari et al, donde se usó el monitoreo

transcutáneo de oxígeno, también encontró asociación entre ROP y exposición a presiones altas de oxígeno arterial (≥ 80 mmHg) (12,22).

Definimos como hiperoxemia un valor de PaO₂ ≥ 80 mmHg por tratarse de prematuros de MBPN cuya oxemia normal oscila entre 60 y 70 mm Hg. Esto se debe a la formación incompleta de unidades alveolares y a los cortocircuitos intrapulmonares que determinan una diferencia alveolo arterial de oxígeno aumentada (3). El prematuro no está preparado para el desarrollo de la vida extrauterina rica en oxígeno debido a un sistema de defensa antioxidante deteriorado. El estrés oxidativo, resultado de la generación de radicales libres de oxígeno después de la exposición a altas concentraciones de oxígeno, afecta simultáneamente a diferentes órganos y ha sido implicado en el desarrollo de varias enfermedades neonatales como ROP, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (NEC), hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV) (7).

Una PaO₂ ≥ 80 mmHg, además de prevenir la vascularización normal, daña los capilares retinianos recientemente desarrollados. La PaO₂ incrementada en el aire ambiente (a aproximadamente el doble), es dañina para la vasculatura retiniana; pues causa atenuación en el crecimiento de los vasos y una constricción de los ya desarrollados. Como resultado, se forman áreas avasculares en la retina. Este fenómeno se amplificará si los recién nacidos prematuros son ventilados con altas concentraciones de oxígeno (23).

Por otro lado, Abrishami et al. encontraron que no sólo la hiperoxia, sino también la hipoxia y el bajo nivel de SaO₂ fueron factores predisponentes para desarrollar ROP (2); sin embargo, un antiguo estudio observacional de Kinsey que usó muestreo intermitente de gases en sangre, no encontró relación entre la PaO₂ y la aparición de ROP, pero encontró que esta enfermedad estuvo asociada con la FiO₂ y con el tiempo de exposición a ésta (24).

Cualquier perturbación en la oxigenación puede conducir a la progresión de varias enfermedades degenerativas de la retina, incluyendo la Retinopatía diabética, la Degeneración macular asociada a la edad y la ROP (25). Nosotros hemos evaluado la presencia de las alteraciones de la gasometría arterial en los prematuros que no

presentaron ROP y observamos que la hipoxemia, hiperoxemia, hipercapnia y acidosis estuvieron ausentes en la mayoría de ellos (91.8 %, 59.2 %, 83.7% y 87.8 % respectivamente) (tabla 2).

El estrés oxidativo inducido por la hipoxia conduce a un daño retiniano irreversible (14). Breves y repetidos episodios de hipoxia intermitente durante la hiperoxia en la vida temprana, impactan sobre los gases sanguíneos, la maduración retinal, los biomarcadores de la peroxidación lipídica y los genes mitocondriales relacionados con la fosforilación oxidativa. Beharry et al. dieron a conocer que modelos animales que usaron un período hipóxico más prolongado mostraron un mayor grado de neovascularización retiniana en comparación con la hiperoxia sola (13). Estudios en humanos han indicado que la prevención de la hipoxia e hiperoxia disminuyen la incidencia de ROP.

Al comparar las frecuencias de las alteraciones de la gasometría arterial apreciamos que la frecuencia relativa porcentual de la hipoxemia fue similar en el grupo de prematuros de MBPN con y sin ROP, 8.2% y 10.2% respectivamente, sin diferencia estadística significativa ($p>0.05$), permitiéndonos señalar que la hipoxemia no altera el riesgo del ROP. Sin embargo, en lo que se refiere a la hiperoxemia se distingue un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de prematuros de MBPN con ROP (57.1%) respecto al grupo sin ROP (40.8%), con diferencia estadística significativa ($p<0.05$), permitiendo señalar que la presencia de hiperoxemia en prematuros de MBPN incrementa el riesgo de presentar ROP (tabla 3).

Lajko et al. mostraron en su estudio, que la exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno después del nacimiento en ratones, causó una forma agresiva de retinopatía proliferativa, caracterizada por una severa interrupción del desarrollo vascular normal, reemplazada por una lámina de angiogénesis intraretiniana desorganizada, junto a una reacción inflamatoria retiniana (26). La presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) afecta la angiogénesis retiniana (8).

En el estudio ELGAN se evaluó el riesgo de ROP en relación con el oxígeno arterial, encontrándose que niveles de PaO₂ en el cuartil más alto para la edad gestacional durante los 2 a 3 primeros días de vida, duplicó el riesgo de ROP en zona I y de la

enfermedad pre umbral / umbral. Además, incrementó en 70% el riesgo de enfermedad plus (8,27). En este mismo estudio también se encontró que niveles altos de dióxido de carbono y bajos de pH sanguíneo, incrementaron el riesgo para ROP (27).

A medida que los prematuros se exponen a un alto contenido de oxígeno después del nacimiento, ocurre una condición de hiperoxia relativa, que conduce a una regulación negativa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y a una regresión de los vasos retinianos desarrollados. Posterior al cese de la oxigenoterapia, los prematuros vuelven a la tensión normal de oxígeno, produciéndose una condición de hipoxia relativa. La demanda metabólica de la retina es ahora mayor y esto plantea una lesión hipóxica, desencadenando una proliferación anormal de los vasos que conduce a la neovascularización (segunda fase de la progresión de la ROP) (14).

La hipercapnia puede acompañar a la apnea y se ha demostrado que es un factor de riesgo para la ROP en ratas; y, aunque esto no se ha replicado en humanos, no podemos excluir la posibilidad de que la hipercapnia juega un papel en la ROP (28).

Holmes et al. establecieron que en animales de experimentación (ratas), la acidosis metabólica produjo una marcada neovascularización prerretiniana, análoga a la ROP humana, condición que denominó "retinopatía inducida por acidosis metabólica" (MAIR) (3,16). La MAIR es independiente de la hiperoxia en las retinas inmaduras y explica por qué algunos prematuros con riesgo de acidosis, pero que nunca han experimentado PaO₂ elevadas (por ejemplo, prematuros con cardiopatía congénita), experimentan ROP. Esto sugiere que la acidosis sistémica puede ser un factor desencadenante de la ROP inducida por el dióxido de carbono (16). Sin embargo, respecto a la hipercapnia, el riesgo de presentar ROP en ambos grupos de nuestro estudio fue el mismo, no encontrándose diferencia estadística significativa ($p > 0.05$). Por lo tanto, la hipercapnia no incide en alterar el riesgo de ROP (tabla 3).

Con respecto a la acidosis, si bien es cierto existe un mayor porcentaje en el grupo de prematuros con ROP (18.4%) respecto al grupo sin ROP (12.2%), tampoco se encontró diferencia estadística significativa ($p > 0.05$); es decir la acidosis no altera significativamente el riesgo de ROP (tabla 3).

Los mecanismos por los cuales la acidosis puede afectar la retina inmadura que conduce a la ROP siguen siendo especulativos. La acidosis es un poderoso estímulo vasodilatador, y su papel en la regulación del flujo sanguíneo cerebral está bien descrito, pero su papel en la regulación del flujo sanguíneo retiniano no está establecido (29).

Diversas investigaciones han evaluado la participación de otros factores, además de los gasométricos, asociados al ROP; así por ejemplo Shah et al. reportaron que: el peso al nacer <1000 gramos, la edad gestacional < 30 semanas, el Apgar al primer minuto, la hemorragia intraventricular, la duración de la oxigenoterapia y la ventilación mecánica fueron factores de riesgo para ROP. (30). De forma similar, Seiberth et al. reportaron que: el peso al nacer <1500 gramos, la baja edad gestacional, la ventilación mecánica > a 7 días, la transfusión sanguínea y la administración de surfactante fueron factores de riesgo para ROP (6).

Nuestro estudio también evaluó la participación de otros factores asociados al ROP encontrando resultados similares a los publicados previamente: la edad gestacional < 28 semanas (prematuridad extrema), el peso al nacer < 1000 gramos (Extremadamente bajo peso al nacer), la reanimación cardiopulmonar, la intubación orotraqueal, el apgar < 7 al minuto de vida y el uso de ventilación mecánica estuvieron asociados a la presencia de ROP con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), por lo que dichos factores incrementan el riesgo de ROP en prematuros de MBPN (tabla 4). La necesidad de RCP con intubación endotraqueal, el apgar < 7 al minuto y el uso de ventilación mecánica, condicionan a un estado de hipoxia durante el cual se acumulan radicales libres que son potencialmente tóxicos y que afectan el tejido retinal una vez instaurada la oxigenación y la reperusión (3). La hipoxia y la producción oxidativa son comunes en recién nacidos con apgar bajo. La hipoxia intermitente también es una consecuencia de la ventilación ineficaz de los recién nacidos intubados y ventilados mecánicamente (28).

Enomoto et al. encontraron que la edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la oxigenoterapia, la FiO₂ y la duración de la presión positiva de la vía aérea, estuvieron asociadas significativamente con ROP severo en el análisis univariado; sin embargo,

sólo el mayor tiempo de oxigenoterapia y la mayor FiO₂ fueron factores de riesgo significativos para ROP severo en el análisis multivariado (31).

Yau et al. en una evaluación de 5 años en Hong Kong (2007 - 2012), aplicando un análisis multivariado, encontraron que la menor edad gestacional, el uso de surfactante, la ventilación mecánica invasiva y la alta FiO₂ fueron factores de riesgo para ROP (32,33). De forma similar, Mansouri et al. encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la ventilación mecánica entre los grupos con y sin ROP (34).

Khalesi et al. evaluó a 60 RN con y sin ROP, encontrando que la edad gestacional, el Apgar al primer minuto, el peso al nacer, la fototerapia y la oxigenoterapia fueron factores que afectaron la ocurrencia del ROP en prematuros; siendo el mayor peso y la mayor edad gestacional, factores protectores para ROP (32). Otros estudios han demostrado que la duración de la oxigenoterapia fue la variable más asociada con el desarrollo de ROP en prematuros con peso < 1.200 gramos; además la FiO₂ transitoria al 100% utilizada durante la reanimación al nacer, es suficiente para aumentar el riesgo de ROP severa (8).

Con respecto al tipo de parto, el grupo de prematuros con MBPN nacidos vía cesárea presentaron ROP en menor porcentaje que el grupo que nació vía vaginal, con una diferencia estadística significativa, por lo que el parto vía cesárea es un factor protector y, por lo tanto, disminuye el riesgo de presentar ROP (tabla 4).

Al someter simultáneamente los factores, que resultaron significativos en el análisis bivariado, al modelo de regresión logística (análisis multivariado), se observó que el único coeficiente significativo asociado a ROP fue la edad gestacional < 28 semanas con un odds ratio (OR= 7.34) es decir, el factor que influye significativamente en la estimación de la ROP es la condición de ser extremadamente prematuro. Los otros factores no incidieron sustantivamente en la estimación de la ROP (tabla 5). La fuerte relación entre ROP y baja edad gestacional es lógica, sobre la base de la fisiopatología del ROP, pues un prerrequisito para ROP es la interrupción o el incompleto desarrollo de los vasos retinianos (4,5,7). Prendiville y Shulenburg también usaron análisis de regresión logística para analizar los factores de riesgo para ROP, concluyendo que no

sólo la menor edad gestacional, sino también la hiperoxia ($\text{PaO}_2 > 12 \text{ kPa}$ ó 90 mmHg) y la acidosis ($\text{pH} < 7.2$), incrementaron el riesgo para ROP en menores de 1500 gramos. La progresión a enfermedad avanzada parece estar determinada por la gravedad del insulto temprano a la retina inmadura y menos influenciada por insultos prolongados o subsecuentes (29).

La patogénesis del ROP podría iniciarse in útero cuando el desarrollo de la retina está expuesto a inflamación o a flujo sanguíneo restringido. Posteriormente (posnatal), la exposición a la hiperoxemia y bacteriemia, podrían tener efectos sobre el desarrollo del ROP dependiendo del grado de sensibilización iniciada in útero (10).

Algunas diferencias de nuestros resultados con respecto a otros estudios pueden ser explicadas por varios factores: diferencias en las características prenatales de la población incluida, diferencias en la tecnología de la unidad, diferencias en la estructura genética y racial, diferencias en el examen oftalmológico para diagnosticar ROP (no utilización rutinaria de la depresión escleral como recurso auxiliar) y la no detección de algunos casos que desarrollaron ROP en etapa I y tuvieron regresión espontánea precoz.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, principalmente por ser un estudio retrospectivo y también porque los datos fueron obtenidos desde un único hospital de tercer nivel con un número limitado de recién nacidos que podría no ser representativa de otras unidades de nuestro país. Por otro lado, sólo se evaluaron a 196 prematuros, que representan el 44.6% de los nacimientos prematuros de MBPN que hubo durante ese período de estudio.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Sobre la base de los resultados se concluye que:

- La hiperoxemia en prematuros de MBPN está asociada a la ROP; por lo tanto, su presencia en este grupo etáreo, incrementa el riesgo de ROP.
- Factores como: la edad gestacional < 28 semanas, el peso < 1000 gramos, la reanimación cardiopulmonar, la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y el apgar a los 5 minutos < 7, están asociados a la ROP; sin embargo, el único factor que influye significativamente en la estimación de la ROP es la edad gestacional < a 28 semanas, la cual incrementa 7.34 veces el riesgo de presentar ROP.
- El parto vía cesárea disminuye el riesgo de presentar ROP.

Recomendaciones:

- Para disminuir la ROP en prematuros de MBPN debemos optimizar el uso del oxígeno, particularmente durante la reanimación y ventilación; manteniendo saturometrías óptimas recomendadas en la Guía de Práctica clínica de ROP.
- Monitorizar la gasometría arterial en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con enfermedad pulmonar aguda.
- Recomendamos investigaciones prospectivas que incluyan a recién nacidos prematuros de los 3 hospitales de referencia de nuestra región.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alajbegovic J, Zvizdic D, Alimanovic E, Dodik I and Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arh* 2015; 69 (6): 409-413.
2. Abrishami M, Maemori G, Boskabadi H, Yaeghobi Z, Mafi S and Abrishami M. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity in Mashhad, Northeast Iran. *Iran Red Cres Med J* 2013; 15(3): 229-233.
3. Bancalari A, González R, Vásquez C and Pradenas I. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev chil pediatr* 2000; 71(2): 114-121.
4. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 2–20.
5. Hellström A, Smith L and Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382: 1445–1457.
6. Bayat M, Pishva N, Attarzadeh A, Hosseini H, and Pourarian S. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity among Preterm Infants in Shiraz/Iran. *Iranian Journal of Pediatrics* 2010; 20 (3): 303-307.
7. Soriano Z, Waadallah S, Bataclan F, Montemayor C, Ganesh A, Al-Zuhaibi S, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman J Ophthalmol* 2017; 10(1): 26-32.
8. Owen L and Hartnett E. Current Concepts of Oxygen Management in Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (1): 94-100.
9. Hartnett E. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2015; 122 (1): 200–210.
10. Lee J, Mc Elrath T, Chen M, Wallace D, Allred A, Leviton A, et al. Pregnancy Disorders Appear to Modify the Risk for Retinopathy of Prematurity Associated with Neonatal Hyperoxemia and Bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 May; 26(8): 811–818.
11. Chen J, Smith L. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007; 10(2):133–140.
12. Carlo W and Higgins R. Optimum oxygen therapy to prevent retinopathy of prematurity. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5 (5): 583–585.
13. Beharry K, Cai C, Sharma P, Bronshtein V, Valencia G, Lazzaro D, et al. Hydrogen Peroxide Accumulation in the Choroid During Intermittent Hypoxia Increases Risk of

- Severe Oxygen- Induced Retinopathy in Neonatal Rats. IOVS 2013; 54 (12): 7644-7657
14. Li S, Jie Z and Lo A. Hypoxia-Induced Oxidative Stress in Ischemic Retinopathy. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2012: 1-10.
 15. Bauer C, Widmayer S and Bancalari E. A Relationship between PaCO₂ and retrolental fibroplasia (RLF). Pediatric Research 1981; 15: 649-649
 16. Holmes J, Zhang S, Leske D and Lanier W. Metabolic Acidosis Induced Retinopathy in the Neonatal Rat. IOVS 1999, 40 (3): 804-809.
 17. Sola A, Golombek S, Montes M, Lemus L, Zuluaga C, Dominguez F, et al. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia e hyperoxia? Acta pediátrica 2014; 103: 1009-1018.
 18. Alí A, Rodríguez P, Gómez S, Arce M, Rodríguez E. Correlación entre pulsioximetría y saturación arterial de oxígeno en pacientes en cuidado intensivo. Acta Médica Colombiana 2002; 27 (3): 162-169.
 19. Lakshminrusimha S, Manja V, Mathew B and Suresh G. Oxygen Targeting in Preterm Infants: A Physiologic Interpretation. J Perinatol 2015; 35 (1): 8-15.
 20. NTS N° 084-MINSA/DGSP.V.01. NORMA TÉCNICA DE SALUD DE ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO CON RIESGO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO.
 21. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics.2006;117(2):572-6.
 22. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. N. Engl. J. Med. 1992; 326:1050–1054.
 23. Lieg R, Hellström A and Smith L. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. Eye and Brain 2016:8
 24. Kinsey V, Arnold H, Kalina R, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. Pediatrics. 1977; 60:655–668.
 25. Krishna R, Dutt A and Mitra A. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1): A Potential Target for Intervention in Ocular Neovascular Diseases. Curr Drug Targets. 2013 July; 14(8): 919–935.

26. Lajko M, Cardona H, Taylor J, Shah R, Farrow, Fawzi A. Hyperoxia-Induced Proliferative Retinopathy: Early Interruption of Retinal Vascular Development with Severe and Irreversible Neurovascular Disruption. PLOS ONE | November 18, 2016
27. Hauspurg A, Allred E, Vanderveen D, Chen M, Bednarek F, Cole C, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. Neonatology 2011; 99:104–111.
28. Di Fiore J, Bloom J, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu V, Walsh M and Martin R. A Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. J Pediatr. 2010 July; 157(1): 69–73.
29. PRENDIVILLE A and SCHULENBURG E. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. Archives of Disease in Childhood, 1988, 63, 522-527
30. Shah V, Yeo C, Ling Y, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2005;34(2):169-78. 11.
31. Enomoto H, Miki A, Matsumiya W, Honda S. Evaluation of Oxygen Supplementation Status as a Risk Factor Associated with the Development of Severe Retinopathy of Prematurity. Ophthalmologica. 2015; 234(3): 135- 138.
32. Khalesi N, Shariat M, Fallahi M, Rostamian G. Evaluation of risk factors for retinopathy in preterm infant: a case-control study in a referral hospital in Iran. Minerva Pediatr. 2015 Jun; 67(3): 231-237.
33. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Yip S, Cheng E, Liu CC, Chu BC, Wong IY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. Medicine (Baltimore). 2015 May; 94(18): e867.
34. Mansouri M, Hemmatpour S, Sedighiani F, Ghamari M, Chavoshi D. Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Hospitalized Preterm Infants in Sanandaj, Iran. Electronic Physician (ISSN: 2008-5842). 2016, Volume:8, Issue:9, Pages:2931-2934

VII. ANEXOS:

ANEXO 1:

Fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles:

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

Donde:

n	Número de prematuros de muy bajo peso con ROP
m	Número de prematuros de muy bajo peso sin ROP (m=c*n)
c=3	Número de controles /caso
Z _{α/2} =1.96	Valor normal con 5% de error tipo I
Z _β =10.84	Valor normal con 20% de error tipo II
p ₁ = 0.543	Proporción de recién nacidos con acidosis entre los prematuros de muy bajo peso que presentan retinopatía
p ₂ = 0.318	Proporción de recién nacidos con acidosis entre los prematuros de muy bajo peso que no presentan retinopatía
p=0.374	Proporción de recién nacidos con acidosis en prematuros de muy bajo peso p = ((p ₁ +cp ₂) / (c+1)).

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{[1.96\sqrt{(3+1) * 0.374 * 0.626} + 0.84\sqrt{3 * 0.543 * 0.457 + 0.318 * 0.682}]^2}{3 * (0.543 - 0.318)^2}$$

n= 49 recién nacidos con ROP

m= 147 recién nacidos sin ROP

ANEXO 2:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ALTERACIONES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL ASOCIADAS A
RETINOPATÍA EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER.**

Apellidos y nombres:HC:

ANTECEDENTES NATALES:

Fecha de nacimiento: Sexo:

Peso de nacimiento: Edad gestacional (semanas):

Tipo de parto: CST () Vaginal ()

APGAR: (1') y (5')

Reanimación: si () no ()

O2 () VPP () IOT ()

POSTNATALES:

Uso de oxígeno: si () no ()

FL () CN () CPAP () VM ()

Diagnósticos:

.....

GASOMETRÍA ARTERIAL EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE VIDA:

pH: pO2: pCO2:

EXAMEN OFTALMOLÓGICO:

1er Control:

Edad: Diagnóstico:

2do Control:

Edad: Diagnóstico:

3er Control:

Edad: Diagnóstico: