

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



**TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO DE
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN EL HOSPITAL
REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO DURANTE EL PERIODO
2011-2017**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORA:

CARLA ALEJANDRA ESPINO VARGAS

ASESOR:

DR. SEGUNDO LUIS ZAVALETA MEDINA

TRUJILLO-PERÚ

2019

MIEMBROS DEL JURADO

**DRA. FLORES FIGUEROA, FIORELLA
PRESIDENTE**

**DR. MORA CHÁVEZ, ESTEFANIA
SECRETARIO**

**DR. NOMBERRA LOSSIO, JOSÉ
VOCAL**

**DR. ZAVALETA MEDINA, SEGUNDO
ASESOR**

DEDICATORIA

A mi padres, Juan Carlos y Gilda, por ser mi mayor ejemplo a seguir y enseñarme a luchar por cada sueño; y por estar siempre a mi lado apoyándome incondicionalmente en cada momento.

A mis Abuelos, Nora y Alberto por su preocupación, cariño y siempre estar conmigo apoyándome en cada meta que me trazo.

A mis tíos; Luis y Doris, por su confianza y apoyo en cada reto que se me presentaba en cada etapa de mi vida.

A la memoria; de mis abuelos Rosa Quintanilla y Genaro Vargas, que desde el cielo guían mis pasos y siempre están cuidándome, y sé que siempre confiaron en que podía lograrlo.

A mis amigos de toda la vida y aquellos que esta hermosa carrera supo poner en mi camino durante el pregrado y el internado, por todos los buenos momentos compartidos y en especial a Jazmine, Paloma y Alexandra que sin ustedes toda esta aventura no hubiera sido igual.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por la vida, por brindarme la fortaleza en cada paso que doy y por siempre colocarme en el espacio y tiempo correcto, con las personas correctas en cada etapa de esta hermosa vida mostrándome que detrás de todo hay una nueva lección por aprender cada día.

De igual manera, agradezco a mis padres por su amor incondicional, ejemplo, esfuerzo, y enseñarme que todo lo que uno sueña y se propone lo puede lograr, así como al resto de mi familia quienes me apoyaron desde el principio.

A todas aquellas personas que durante esta travesía me ayudaron emocionalmente a no darme por vencida.

Al Dr. Segundo Luis Zavaleta Medina, asesor del presente trabajo, por su valiosa guía, colaboración, tiempo y paciencia para el desarrollo de la presente investigación.

También quiero agradecer al Dr. William Zafra Alegre, por el su tiempo y apoyo para realizar esta investigación.

LA AUTORA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La retinopatía de la prematuridad (RP), es una de las causas más prevalentes de ceguera en los recién nacidos (RN) prematuros, identificar los factores que la precipitan o promueven ayudaría a prevenirla.

OBJETIVO: Determinar si la trombocitopenia es un factor de riesgo para la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT).

MATERIAL Y MÉTODO: Es un estudio de casos y controles en donde se revisaron 236 historias clínicas de RN (59 con RP y 177 sin RP), hospitalizados en el HRDT entre 2011 y 2017, analizando el valor plaquetario dentro de las dos primeras semanas de nacimiento. Se calculó el Odds ratio y Odds ratio ajustado por análisis multivariado estableciendo el riesgo de RP de forma independiente.

RESULTADOS: La edad gestacional ≤ 32 semanas (OR: 4.63), APGAR bajo a los 5 minutos (OR: 4.59), peso al nacer <1500 gramos (OR: 5.99), oxigenoterapia prolongada (OR: 10.44), la transfusión (OR: 2.79) y plaquetopenia (OR: 3.35), se asociaron a RP en el análisis bivariado, sin embargo solo el APGAR bajo (ORa: 2.45), el bajo peso (ORa: 3.49) y la plaquetopenia (ORa: 4.02) se mantuvieron asociados de forma independiente en el análisis multivariado.

CONCLUSIÓN: La trombocitopenia es un factor de riesgo para la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

PALABRAS CLAVE: retinopatía de la prematuridad, factor de riesgo, trombocitopenia, APGAR, bajo peso al nacer.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Retinopathy of prematurity (RP), is one of the most prevalent causes of blindness in premature newborns (RN), identifying the factors that precipitate or promote it would help prevent it.

OBJECTIVE: To determine if thrombocytopenia is a risk factor for retinopathy of prematurity at the Trujillo Regional Teaching Hospital (HRDT).

MATERIAL AND METHOD: It is a case-control study where 236 clinical histories of NR (59 with RP and 177 without RP), hospitalized in the HRDT between 2011 and 2017, were analyzed, analyzing the platelet value within the first two weeks of birth. The Odds ratio and Odds ratio adjusted by multivariate analysis were calculated by establishing the risk of RP independently.

RESULTS: Gestational age \leq 32 weeks (OR: 4.63), turn OFF at 5 minutes (OR: 4.59), birth weight <1500 grams (OR: 5.99), prolonged oxygen therapy (OR: 10.44), transfusion (OR : 2.79) and plaquetopenia (OR: 3.35), were associated with RP in the bivariate analysis, however only the low APGAR (ORa: 2.45), the low weight (ORa: 3.49) and the platelet (ORa: 4.02) were maintained Associated independently in multivariate analysis.

CONCLUSION: Thrombocytopenia is a risk factor for retinopathy of prematurity at the Trujillo Regional Teaching Hospital.

KEY WORDS: retinopathy of prematurity, risk factor, thrombocytopenia, APGAR, low birth weight.

ÍNDICE

	PAGINA
PORTADA	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
ÍNDICE	
I. INTRODUCCION	1
II. PLAN DE INVESTIGACION	7
III. MATERIALES Y METODOS	8
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIONES	22
VII. RECOMENDACIONES	23
VIII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	24
IX. ANEXOS	
ANEXO 01: Hoja de recolección de datos	30

I. INTRODUCCION

1.1 MARCO TEORICO

La retinopatía de la prematuridad (RP) es una de las causas más frecuentes de ceguera en los recién nacidos prematuros (1), es una enfermedad vasculoproliferativa ocasionada por malformación en la formación de microvasos a nivel de la retina provocando así, el deterioro parcial o total de la visión si es que no se resuelve oportunamente, por dicha razón en las últimas décadas la prevención se ha convertido una meta fundamental en las unidades de cuidado neonatal. (2) (3)

En los últimos diez años, la incidencia de la RP sigue en aumento a nivel mundial, y es que, así como ha aumentado la sobrevivencia de los prematuros de cada vez con menor edad gestacional, esto ha conllevado al aumento epidemiológico de enfermedades propias de la inmadurez como la RP, al respecto, China reporta incidencia del 31%(1), Europa del 5-7% y en EE.UU. presenta una incidencia de 1.7/mil nacidos vivo, (4); sin embargo, en los últimos reportes brindado por la NEOCOSUR donde muestra que los países de Latinoamérica como Argentina, Chile, Uruguay, Paraguay y Perú presenta una incidencia promedio del 31% de RP, también en otros estudios epidemiológicos se informa que Chile presenta una incidencia de 23% en neonatos menores de 32 semanas y Colombia expone un 23,9% de los casos de RP, cabe mencionar que la mayoría de los países de América del Sur no cuenta muchas veces con la tecnología para la protección de los prematuros, esta tasa de incidencia es hasta de 4 a 5 veces mayor en comparación a países desarrollados(5)(6). En Perú, recientemente, se reporta incidencia del 8.8%. (7)

En relación en la embriogénesis encuentra dividido en dos etapas, la primera es la vasculogénesis que inicia a las 16 semanas hasta las 21 semanas de gestación produciéndose una diferenciación de las células progenitoras endoteliales a células especializadas endoteliales para la formación de vasos retinianos; la segunda etapa es la angiogénesis la cual forma la arteria retiniana central con un posterior crecimiento radial de los microvasos retinianos hasta la 39 y 41 semanas de gestación, siendo regulada dicho proceso por el estímulo hipóxico.(1) (8) Los neonatos prematuros, no poseen el desarrollo completo de los vasos retinianos por lo que la irrigación se ve alterada, predisponiendo a microinfartos en la retina y causando la RP. (9)

Investigaciones experimentales han mostrado el rol del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) en el progreso hacia la RP, exponiendo que en retinas de ratones neonatales que fueron expuestos a la hiperoxia se producía una disminución de la concentración del subtipo VEGF-A provocando un retraso del crecimiento y desarrollo de neovasos y vasoconstricción y obliteración en vasos preexistentes produciéndose áreas avasculares en la retina lo que sucede en la primera fase de esta patología, lo opuesto ocurre en la segunda fase de esta patología de estudio ya que hay exceso de este factor causando una neovascularización desmedida causada por el estímulo hipoxico.(10) (11) Así mismo, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 influye en la proliferación y maduración de células neurales además favorece en la neovascularización , observándose una disminución de su concentración de 10 ng/ml en comparación a los 50 ng/ml intrauterino produciendo alteración en el desarrollo vascular de la retina.(12)

Teniendo en cuenta el desarrollo de la enfermedad, la norma técnica de MINSA estipula la realización del tamizaje en todo recién nacido prematuro o con que presente un peso menor a 2000 gramos o presencia de factores de riesgo asociados para esta patología y posteriormente el diagnóstico se realiza a través de oftalmoscopia indirecta utilizando un lente de 28 dioptrías, donde los hallazgos encontrados se describen mediante la clasificación internacional en 5 etapas según la severidad de la enfermedad, también se detalla la ubicación de la lesión en la retina en sentido horario en las zonas I- II- III, dependiendo de dichos hallazgos se elige el tratamiento más adecuado, posteriormente se postula seguimiento a los 6 meses y al primer año de vida y luego a partir del año el seguimiento es anual hasta cumplir los 7 años de vida. (13) (14)

Dada la importancia de la RP, se han identificado de diversos factores predisponentes, dentro de los cuales, la edad gestacional juega un papel inversamente proporcional con la aparición de la enfermedad, así mismo el peso al nacimiento, otros factores relacionados son la oxigenoterapia prolongada y transfusiones sanguíneas. (9) (15)

Debido a los avances en el cuidado neonatal se ha incrementado la tasa supervivencia de este tipo de población conllevando también una alta incidencia en los trastornos hematológicos siendo uno de los más frecuentes la trombocitopenia reportándose con una incidencia fluctuante entre 18% y 35% además asociándose a una elevada tasa de morbimortalidad neonatal y su incremento es inversamente proporcionalmente a la edad gestación y el peso al nacer.(16) Las plaquetas poseen la función de transporte y eliminación de factores proangiogenicos como antiangiogenicos, pero su papel en la regulación

en la angiogénesis aún no se encuentra descrito claramente, pero existen estudios donde identificaron que los gránulos alfa de las plaquetas contienen VEGF, IGF-1 y entre otras proteínas que actúan en la inhibición de la angiogénesis, por lo su papel es primordial en el suministro y eliminación de dichas proteínas, influyendo en el desarrollo vascular de la retina en sus diferentes etapas.(17) (18) (19)

Diversas hipótesis se han planteado sobre la asociación de la disminución del recuento de plaquetario y la retinopatía del prematuro según Tao Y et al realizó un estudio evidenciando un incremento del riesgo en 1.94 veces en el desarrollo de la patología en estudio además describe la hipótesis sobre la función reguladora de factores angiogenicos mediante el proceso de empaquetamiento que realizan las plaquetas produciendo una estimulación o inhibición durante la fase de neovascularización de la patología en estudio, por lo un recuento disminuido alteraría el suministro y eliminación del exceso de VEGF.(20)

1.2 ANTECEDENTES

Lundgren P et al. (2017) realizaron un estudio casos y controles con la finalidad de encontrar asociación entre la trombocitopenia y el desarrollo de retinopatía del prematuro agresiva posterior en la zona 1 durante el periodo del 2008 -2012 por lo que contaron con nueve casos de los cuales en su totalidad presentaron un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ y además 6 de los 9 controles que se encontraban conformados por neonatos con retinopatía del prematuro leve también presentaron trombocitopenia, asimismo en dicho estudio también se analizó la frecuencia transfusiones de plaquetas encontrándose un aumento significativo en los casos en comparación de los controles.(21)

Cakir,B et al. (2018) con el objetivo de determinar la correlación entre la retinopatía del prematuro y la trombocitopenia, por lo que contaron con una población de 202 prematuros de MBP al nacer, dando resultados que el 24% de la población presento ROP grave evidenciándose que el factor de riesgo predominante era la trombocitopenia durante ≥ 30 semanas por fecha de ultima regla ([OR] = 4.17, IC 95%, 2.06–8.46, P <0.001).En dicho estudio también se realizó un estudio experimental en paralelo donde ratas con retinopatía inducidas por oxígeno demostrando que la disminución de recuento plaquetario acelera la formación neovascular retiniana mientras que la transfusión de plaquetas disminuyeron dicho proceso favoreciendo así a la resolución de la retinopatía.(22)

Sancak, S et al. (2018), se propusieron evidenciar si la trombocitopenia era factor de riesgo de la RP, dicho estudio conto con 81 casos de recién nacidos prematuros ≤ 32 semanas con diagnóstico de retinopatía del prematuro tipo I durante el periodo del 2011- 2014 en el hospital Zeynep Kamil, Turquía, obteniéndose que el 71.6% de la población en estudio presentaron un recuento de plaquetas menor 150,000 por microlitro determinándose como una variable predictiva con AOR:6.69 (IC 95%:2.83–15.9). (23)

Jensen, AK et al (2018) llevaron a cabo un estudio de casos y controles donde investigaron la asociación entre la trombocitopenia y la retinopatía del prematuro además buscaron determinar el periodo de tiempo postnatal en la cual es más frecuente esta asociación conformando 3 grupos: temprano (24-28 semanas por fecha de ultima regla), medio (29-34 semanas) y tardío (35-38 semanas) encontrando una asociación significativa en los 2 primeros grupos en

comparación al grupo tardío, dicha relación se corroboró con OR 2.7 (IC 95%, 1.5-5.1; P 5 0.001) por lo que se determinó que a menor edad gestacional aumenta la incidencia de desarrollo de retinopatía del prematuro. (24)

1.3 JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios que demuestren la relación entre la trombocitopenia y la RP, de los cuales aún no se establecido claramente la función de las plaquetas en la patogénesis de dicha enfermedad, las pocas revisiones bibliográficas encontradas sobre el tema en estudio fueron realizadas basándose en otro tipo de población diferente al de nuestro ámbito geográfico, por dicha razón la finalidad de este investigación es corroborar dichos hallazgos en nuestro medio debido a la ausencia de estudios relacionados con el objetivo de promover la identificación oportuna como factor de riesgo y ser ayuda en la creación de nuevas estrategias de tratamiento o de prevención y así disminuir la ceguera o complicaciones visuales en los recién nacidos.(25) (26) (27)

II. PLAN DE INVESTIGACION

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:

¿Es la trombocitopenia un factor de riesgo para el desarrollo la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2011-2017?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0) Trombocitopenia no es un factor de riesgo para el desarrollo la retinopatía de la prematuridad.

Hipótesis alterna (H1): Trombocitopenia es un factor de riesgo para el desarrollo la retinopatía de la prematuridad.

OBJETIVOS

General

- Determinar si la trombocitopenia es un factor de riesgo para la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Específicos

- Calcular la frecuencia de trombocitopenia en recién nacidos con retinopatía de la prematuridad.
- Calcular la frecuencia de trombocitopenia en recién nacidos sin retinopatía de la prematuridad.
- Establecer asociación entre trombocitopenia y retinopatía de la prematuridad.
- Determinar asociación entre trombocitopenia y retinopatía considerando otro factores de riesgo como Apgar bajo y peso al nacer.

III. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. POBLACIONES

3.1.1. Población Objetivo

Recién nacidos prematuros atendidos en el servicio de neonatología del HRDT.

3.1.2. Población de Estudio:

Recién nacidos prematuros atendidos en el servicio de neonatología del HRDT durante el periodo del 2011 – 2017.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Casos:**
 - Recién nacidos prematuro con diagnóstico de retinopatía de la prematuridad, con edad gestacional menor de 37 semanas determinadas por examen físico al nacimiento, y que cuenten con historias clínicas completas y con un seguimiento adecuado.
- **Controles:**
 - Recién nacidos prematuro sin diagnóstico de retinopatía de la prematuridad, con edad gestacional menor 37 semanas de gestación determinada por examen.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CASOS Y CONTROLES)

- Recién nacidos que no se hayan realizado una oftalmoscopia bilateral indirecta durante la estancia hospitalaria, con malformaciones congénitas craneales como anencefalia, con patologías oculares teratogénicas e infecciosas, con historias clínicas incompletas y no se les realizó seguimiento correspondiente.

3.3. MUESTRA

3.3.1. UNIDAD DE ANÁLISIS: Cada historia clínica de recién nacidos prematuros atendidos en el Servicio de Neonatología y consultorio externo de Oftalmología del HRDT, 2011-2017 y que cumplen con los criterios de selección.

3.3.2. UNIDAD DE MUESTREO: Cada historia clínica de los recién nacidos prematuros atendidos en el Servicio de Neonatología y consultorio externo de Oftalmología del HRDT durante el periodo 2011-2017.

3.3.3. TAMAÑO MUESTRAL: Para el cálculo de la muestra se consideró una confianza del 95% ($\alpha=0.05$, $Z=1.96$), una Potencia de prueba del 90% ($\beta=0.10$, $z=1.282$), una proporción de RN con trombocitopenia del 21.0% en los controles ($p_2=0.21$, $q_2=0.79$), y un riesgo de $OR=2.5$ de presentar RP, con $c=3$ controles por cada caso.

$$p_1 = \frac{2.5 * 0.21}{(1 - 0.21) + 2.5 * 0.21} = 0.399 \quad q_1 = 0.601$$

•

$$p = \frac{0.399 + 3 * 0.21}{4} = 0.257 \quad q = 0.743$$

$$n = \frac{(1.96\sqrt{(3+1)pq} + 1.282\sqrt{2p_1q_1 + p_2q_2})^2}{3(p_1 - p_2)^2}$$

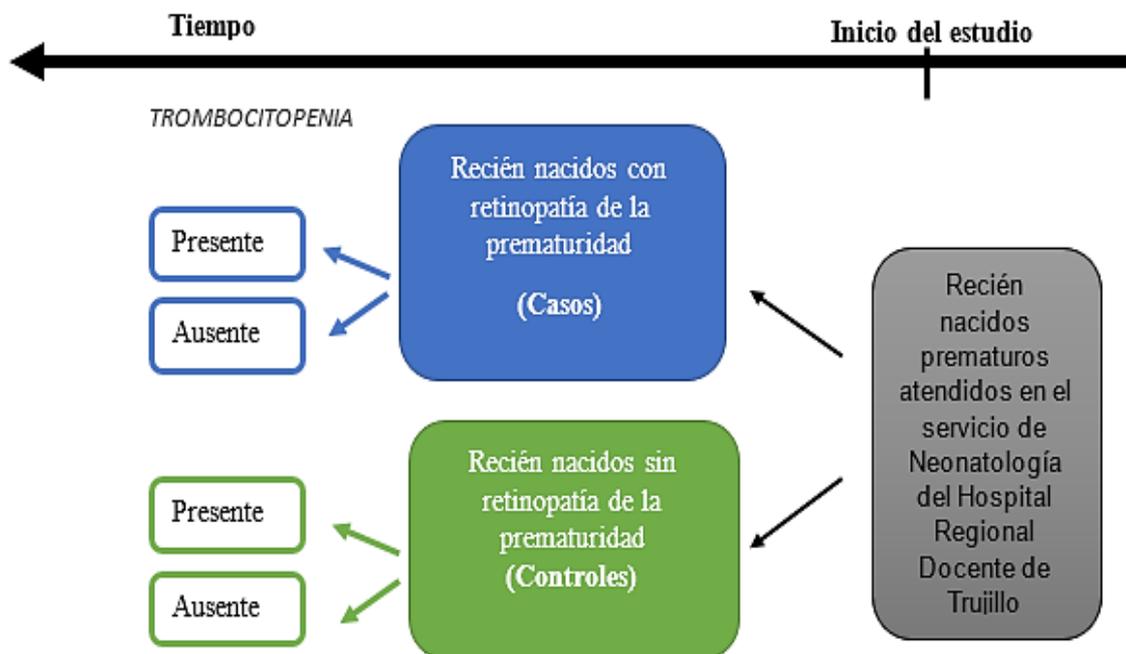
•

$$n = 59$$

Tamaño muestral final de 236: 59 casos y 177 controles

3.3.4. DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.



3.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
VARIABLE DEPENDIENTE			
Retinopatía de la prematuridad	Alteración en el desarrollo de los vasos retinianos y del vítreo en recién nacidos <37 semanas de edad gestacional y que es diagnosticada mediante oftalmoscopia indirecta. (22).	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas <150.000 / mm posnatal en cualquier momento dentro de las 2 semanas posnatales (21).	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Sexo	Caracteres sexuales al momento del nacimiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
Edad gestacional	Obtenida mediante el examen físico al recién nacido	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 32 sem • >32 sem
Peso al nacer	Peso del recién nacido en gramos registrada durante la atención inmediata	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1500 gr • <1500 gr
Oxigenoterapia	Administración de oxígeno con un $FiO_2 \geq 40\%$ mediante de cualquier dispositivo de suplemento de O ₂ y/o uso durante un tiempo >20 días (28)	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Transfusión paquete globular	Manejo terapéutico que cuenta con la finalidad de corregir cualquier deficiencia de glóbulos rojos, siempre y cuando dicho procedimiento se haya realizado antes del diagnóstico de retinopatía	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
APGAR bajo	Puntuación en el test de APGAR menor a 6 en el primer minuto.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO

3.5. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

1. Se obtuvo la aprobación de la investigación del comité de investigación de la facultad de Medicina Humana de la UPAO, así mismo al HRDT para la investigación en dicho nosocomio.
2. Se accedió a la base de datos del HRDT seleccionando así las historias clínicas de todas los RN durante el período 2011-2017 que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión para el proyecto de investigación.
3. Se eligieron primero a los casos y con 3 controles por cada caso, el recuento de plaquetas se tomó hasta las 2 semanas de RN; así mismo se anotó el registro de las otras variables en la hoja de anexo.

3.6. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron ordenados en una Hoja de cálculo de Excel® 2016 para luego ser analizados con el programa SPSS versión 25 para Windows, según:

1. **Estadística descriptiva**: Mediante tablas de frecuencias y porcentajes, promedios y desviación estándar.
2. **Estadística analítica**: Las variables cuantitativas serán analizadas mediante T de Student, y las cualitativas mediante la prueba de Ji-cuadrado, además de la obtención del Odds Ratio (ver cuadro de abajo), aceptando riesgo si $p < 0.05$ y el Odds Ratio es mayor a 1; finalmente se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística, para la obtención del OR ajustado y determinar el factor de riesgo independiente.

TROMBOCITOPENIA		RETINOPATÍA DE LA	
		PREMATURIDAD	
		Si	No
	Si	A	B
	No	C	D

Proporción de casos expuestos: $a/(a+c)$

Proporción de controles expuestos: $b/(b+d)$

Odds Ratio: $(a \times c)/(c \times b)$

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En La realización de la investigación tuvo en cuenta las pautas de Helsinki (29), además de la Ley General de Salud (artículo 28)(30) y Código de Ética y Deontología del colegio Médico del Perú (artículo 42)(31) como las del comité de investigación y ética del HRDT y de la universidad privada Antenor Orrego. En donde se respetará la confiabilidad de los datos, utilizándolos solo para los fines propios de la investigación.

3.8. LIMITACIONES

Considerando que el estudio es un diseño de casos y controles, se aplicó la revisión retrospectiva de los datos registrados en la historia clínica de los pacientes, en este sentido existe la posibilidad de incurrir en el sesgo de información a causa de un registro inadecuado en expediente clínico del paciente.

IV. RESULTADOS

La tabla 1 muestra el análisis general de las variables incluidas, en donde se observa que hubo diferencia significativa en cuanto a la edad gestacional (30.5 vs 32.6 semanas), los días de oxigenoterapia (7.2 vs 2.9 días) y el recuento plaquetario (196.8 vs 240.2×10^3 cel/mm³; $p < 0.001$). El sexo se distribuyó de forma similar en ambos grupos, no existiendo asociación para RP ($p = 0.880$). La edad gestacional menor o igual a 32 semanas incrementó el riesgo de RP en 4.63 veces, siendo el 73% de los RN con RP quienes nacieron con esa edad gestacional. El APGAR menor de 6 estuvo presente en el nacimiento del 61% del grupo RP y solo en el 25% de quienes no tenían ese diagnóstico (OR: 4.59, $p < 0.001$); de forma similar el peso por debajo de los 1500 gramos aumentó el riesgo de RP en 5.99 veces ($p < 0.001$). Otra variable asociada fue la oxigenoterapia prolongada presente en el 15% de los niños con RP, pero solo en el 2% de niños sin RP ($p < 0.001$). La transfusión sanguínea incrementó en 2.79 veces el riesgo de RP (30% vs 14%, $p = 0.003$); finalmente la trombocitopenia se produjo en el 32% de los RN afectados con RP y en el 12% de quienes no lo tenían, presentando un riesgo de 3.35 veces ($p = 0.001$).

La tabla 2 muestra el análisis multivariado mediante la construcción del modelo de regresión logística que incluyó a las variables significativas del análisis bivariado (incluyó la edad gestacional ≤ 32 semanas, APGAR bajo, peso al nacer < 1500 gramos, oxigenoterapia prolongada, transfusión y plaquetopenia), en donde la trombocitopenia, el peso al nacer menor de 1500 gr y el APGAR bajo fueron los factores independientes de RP, siendo la trombocitopenia el factor con mayor fuerza de asociación (ORa: 4.02, $p = 0.001$)

Tabla 1. Análisis bivariado de las características generales de los recién nacidos incluidos en el estudio.

	RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD		OR [IC95%]	Valor p
	Si 59 (%)	No 177 (%)		
Edad gestacional	30.5 ± 2.8	32.6 ± 2.2	No aplica	<0.001*
Oxigenoterapia (días)	7.2 ± 7.6	2.9 ± 4.7	No aplica	<0.001*
Plaquetas (x10³)	196.8 ± 86.8	240.2 ± 79.5	No aplica	<0.001*
Sexo				
Femenino	27 (46%)	83 (47%)	0.96 [0.53-1.73]	0.880
Masculino	32 (54%)	94 (53%)		
EG ≤ 32 sem				
Si	43 (73%)	65 (37%)	4.63 [2.42-8.87]	<0.001
No	16 (27%)	112 (63%)		
APGAR bajo				
Si	36 (61%)	45 (25%)	4.59 [2.46-8.56]	<0.001
No	23 (39%)	132 (75%)		
Peso al nacer				
< 1500 gr	40 (68%)	46 (26%)	5.99 [3.16-11.38]	<0.001
≥ 1500 gr	19 (32%)	131 (74%)		
Oxígeno prolongado				
Si	9 (15%)	3 (2%)	10.44 [2.7-40.0]	<0.001
No	50 (85%)	174 (98%)		
Tipo Oxigenoterapia				
Ventilador	25 (42%)	26 (15%)		
CPAP	21 (36%)	61 (35%)	No aplica	<0.001
Ninguno	13 (22%)	90 (50%)		
Transfusión				
Si	18 (30%)	24 (14%)	2.79 [1.38-5.65]	0.003
No	41 (70%)	153 (86%)		
Trombocitopenia				
Si	19 (32%)	22 (12%)	3.35 [1.65-6.78]	0.001
No	40 (68%)	155 (88%)		

EG: Edad gestacional *T de student para muestras independientes.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Tabla 2. Análisis multivariado de los factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad.

	Valor p	Wald	ORa	IC 95%
APGAR bajo	0.015	5.96	2.45	1.19 - 5.03
Peso al nacer <1500 gramos	0.009	6.82	3.49	1.37 - 8.96
Trombocitopenia	0.001	10.11	4.02	1.70 - 9.48

ORa: Odds ratio ajustado, obtenido mediante la construcción de la regresión logística que incluyó la edad gestacional \leq 32 semanas, APGAR bajo, peso al nacer <1500 gramos, oxigenoterapia prolongada, transfusión y plaquetopenia.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

V. DISCUSIÓN

La retinopatía de la prematuridad (RP) es de las causas más frecuentes de ceguera en los recién nacidos (1). La mejora progresiva en la supervivencia de los recién nacidos prematuros los somete al riesgo de retinopatía del prematuro. Se considera una causa importante de ceguera en los países desarrollados y en los países en desarrollo. La incidencia y la gravedad de la retinopatía del prematuro están estrechamente relacionadas con un menor peso al nacer y una edad gestacional más temprana (32). Ayudar a prevenirla depende del conocimiento exacto de distintos factores, en este punto las plaquetas jugarían un rol importante en su patogénesis, es por ello que se planteó determinar si la trombocitopenia es un factor de riesgo para la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo, institución que recibe una gran cantidad de embarazos en riesgo, y donde nacen muchos niños prematuros.

Se encontraron diferentes variables asociadas en el análisis bivariado, los pacientes con RP poseían menor edad gestacional, el 73% había nacido con 32 semanas o menos (OR: 4.63 IC95%: 2.42-8.87), además más del doble de días en promedio de oxígeno suplementario, y el 15% de los niños con RP fueron asistidos por oxígeno más de 20 días consecutivos (OR: 10.44 IC95%: 2.7-40); hubo mayor proporción de niños que necesitaron transfusión en el grupo de RP que en el de los controles (30% vs 14%, $p=0.003$).

Otros autores reportan resultados similares, Thomas K et al (2015) en su estudio de 9187, el 12.7 presentó retinopatía de la prematuridad, ellos determinaron que la menor edad gestacional, ser pequeño para la edad

gestacional, haber sido transfundido se asociaron con un mayor riesgo de RP (33). Enomoto H, et al (2015) revisaron las fichas clínicas de 143 RN prematuros de 32 semanas o menos, determinando que la edad gestacional, la duración de la suplementación con oxígeno de más de 20 días ($p < 0.001$) se asociaron significativamente con RP grave en el análisis multivariado (34). Park S, et al (2016), determinaron las características clínicas y los factores de riesgo para la retinopatía del prematuro en 201 RN con peso al nacer de más de 1500 g, concluyendo que el tiempo total de la suplementación con oxígeno era un factor de riesgo independiente ($p = 0.002$) (35). En este estudio, dichos factores no se mantuvieron en el análisis multivariado, sin embargo, no podemos descartarlos.

Se sugiere que las altas concentraciones de oxígeno arterial causan la inhibición del desarrollo vascular de la retina y el daño a los vasos nacientes de la retina (36). Además, la prematuridad representa inmadurez neural y vascular de la retina al nacer. El desarrollo de la retina produce un aumento de la demanda metabólica, secreción del factor de crecimiento endotelial vascular retiniano inducido por hipoxia (VEGF) y el desarrollo de vasos retinianos mediado por VEGF (37), por lo tanto cuanto más prematuro, mayor será la pérdida de dichos factores relevantes para el desarrollo de las arterias retinianas, en consecuencia se producirá la RP.

El 61% de los RN que desarrollaron RP presentaron APGAR bajo (< 6) a los 5 minutos, mientras que en los controles, esto se presentó solo en el 25%, siendo una variable independiente que incrementa el riesgo en 2.45 veces ($p = 0.015$); debemos tomar en cuenta que todos eran prematuros, por lo que era esperable cierto porcentaje de deficiencia del APGAR en ambos grupos.

Así mismo, el bajo peso (menor de 1500 gramos), también fue un factor independiente para RP, en el análisis bivariado el 68% de RN afectados por RP presentaron bajo peso, superior al 26% de los controles ($p < 0.001$), siendo un factor de riesgo independiente para RP luego del análisis multivariado (ORa: 3.49 IC95%: 1.37-8.96, $p = 0.009$).

El peso al nacer es de los principales factores de riesgo para RP reportados en diferentes investigaciones, la supervivencia de los niños más inmaduros y prematuros lleva a un número creciente de pacientes que necesitan un examen oftalmológico regular; el APGAR en 5 minutos se examinó en este estudio, ya que se usa de forma rutinaria en las unidades de neonatología, no es invasivo y se puede aplicar fácilmente. Abrishami M, et al, cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo de RP en RN de menos de 32 semanas, encontraron una diferencia significativa entre el APGAR a los 5 minutos (6.6 vs 7.6, $p < 0.001$), así mismo en cuanto al peso del RN (1144.8 vs 1295.6, $p = 0.003$), concluyendo que ambas variables incrementan las posibilidades de RP, debido a la hipoxia que presentan los pacientes con dichas características (38). Recientemente, Ying G, et al (2019), luego de realizar un estudio retrospectivo sobre 7373 RN, evidenció que el 58.6% de los RN con RP presentaron APGAR bajo (OR: 1.23, $p < 0.001$); así mismo concuerdan en que el bajo peso al nacer incrementa el riesgo de RP, en su caso de 1.61 veces ($p < 0.001$), el cual se incrementa conforme disminuye el peso al nacer (39).

Al respecto, los RN con APGAR que persiste bajo luego de los 5 minutos, significa que no tienen una buena adaptación al medio extrauterino, además el APGAR también puede manifestar el grado de depresión neonatal, o

enfermedad hipoxico-isquemica(40). Así mismo, el bajo peso también denota prematuridad en donde existen diferentes grados de hipoxia. Esta hipoxia, tendría un efecto severo sobre la neoformación de los vasos retinianos, que al combinarse con la falta de desarrollo debido a la prematuridad en si, hace propensos a los RN a que presenten ceguera en forma de RP(41).

La trombocitopenia fue el factor de riesgo independiente más fuerte para el desarrollo de RP (ORa: 4.02, IC95%: 1.70 - 9.48, $p=0.001$), lo presentaron el 32% de los casos, superior al 12% de los controles (Tabla 1 y 2). Concordante por lo expuesto por Sancak S, et al (2018) en donde existió mayor frecuencia de trombocitopenia en los afectados por RP ($p<0.001$), aunque reportan un OR ajustado mayor (ORa: 6.69), lo cual puede ser debido a que los RN incluidos tenían todos 32 semanas o menos de edad gestacional, por lo cual la incidencia de trombocitopenia en general era mayor, incrementando el cálculo del OR(23). Jensen A, et al (2018), por su lado, desarrollo un estudio de casos y controles, en el cual analizó 100 casos y 100 controles (con y sin RP), obteniendo resultados similares a los nuestros, pues el valor de las plaquetas fue menor en los afectados por RP, y este incrementó el riesgo de RP en 4.7, $p=0.001$), concluyendo que la trombocitopenia se asocia con la RP (42).

Las plaquetas influyen en la angiogénesis a través de la eliminación, expresión y administración de factores mitogénicos y angiogénicos. Otros autores han demostrado que los gránulos alfa de las plaquetas contienen VEGF, IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina), factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros mitógenos, así como mediadores antiangiogénicos ya sea endostatina, factor plaquetario 4, trombospondina 1,

alfa-2 macroglobulina, inhibidor del activador del plasminógeno-1, y angiostatina, por lo tanto una disminución de la cantidad de plaquetas altera las funciones como endocitar, empaquetar, expresar y liberar dichos factores, que se traducen en dos grandes mecanismos: 1) disminución de los factores antigénicos, sobretodo del IGF-1(44), con un inadecuado angiodesarrollo retiniano y 2) desregulación de la antiangiogenesis, causando un exceso de neoformación de vasos, lo cual desequilibra la neovascularización retiniana, llevándolo a múltiples microinfartos(45,23); por lo que aunque se debe seguir investigando, la trombocitopenia como factor, puede predecir el desarrollo de RP.

El estudio presenta fortalezas como ser el primero en analizar la trombocitopenia en nuestro ámbito local, en donde existe una proporción de casos de RP nada desestimable, así mismo se propone a este como un marcador útil, y que necesita implementarse en el área de neonatología. Sin embargo, podemos mencionar el método retrospectivo no permite recaudar todas las variables o factores que se requiere en un estudio, algunas historias estaban incompletas o desordenadas y aunque se logró completar la muestra estipulada, se tuvieron que excluir varias historias clínicas.

VI. CONCLUSIONES

- La trombocitopenia es un factor de riesgo para la retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo.
- La frecuencia de trombocitopenia en recién nacidos con retinopatía de la prematuridad fue del 32%.
- La frecuencia de trombocitopenia en recién nacidos sin retinopatía de la prematuridad fue del 12%.
- La retinopatía se asoció significativamente a la formación de retinopatía de la prematuridad (ORa: 4.02).
- También se concluyó otros factores de riesgo asociados para el desarrollo de retinopatía en prematuros como el Apgar menor 6 (ORa: 2.45) y el peso al nacer menor o igual 1500 (ORa: 3.49).

VII. RECOMENDACIONES

- Según los hallazgos encontrados en el presente estudio, se recomienda ampliar el tamaño muestral incluyendo trabajos en otras unidades de neonatología lo que contribuirá a la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica.
- Implementar el cálculo e interpretación del recuento plaquetario en los recién nacidos prematuros además un registro adecuado de los valores y el tiempo en que fueron obtenidos con la finalidad que los próximos estudios cuenten con una información más exacta sobre los casos.
- Se recomienda ampliar los factores, enfocándose a las características de la oxigenoterapia, para tener mejor uso de los parámetros ventilatorios.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leng Y, Huang W, Ren G, Cai C, Tan Q, Liang Y, et al. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmol*;18(1): 1-12.
2. Gebeşçe A, Uslu H, Keleş E, Yildirim A, Gürler B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turk J Med Sci*. 2016;46:315-20.
3. Zuluaga LM, Salazar GI, Alzate CFC, Hernández JC, Donado JH. Papel de la lactancia materna en la reducción de la retinopatía de la prematuridad: estudio de casos y controles. *Rev Soc Colomb Oftalmol*. 2019;52(2):131-8.
4. Cauich LM, De la Fuente MA, Sánchez E, Farías R. Caracterización epidemiológica de la retinopatía del prematuro en el Hospital de la Amistad Corea-México. Período 2005 a 2014. *Perinatol Reprod Humana*. 2017;31(1):21-7.
5. Tabarez AC, Montes M, Unkrich KH, Trivedi RH, Peterseim MMW. Retinopathy of prematurity: screening and treatment in Costa Rica. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1709-13.
6. Red Neonatal Neocosur D. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatría*. 2014;112:405-12.
7. Mendoza K. Incidencia y perfil epidemiológico de recién nacidos prematuros con retinopatía de la prematuridad en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima - Perú. (tesis para optar el título profesional de

- médico cirujano). Universidad Nacional Federico Villarreal . 2018; Lima-Perú.
8. Siswanto J, Sauer PJ. Retinopathy of prematurity in Indonesia: Incidence and risk factors. *J Neonatal-Perinat Med.* 2017;10(1):85-90.
 9. Yau GSK, Lee J, Tam V, Yip S, Cheng E, Liu C, et al. Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Multiple Gestations: A Chinese Population Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(18): e867.
 10. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1996;114(10):1219-28.
 11. Eldweik L, Mantagos IS. Role of VEGF Inhibition in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1-2):163-8.
 12. Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, Smith L. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease. *Early Hum Dev.* 2016; 102: 13-9.
 13. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(5):618-37.
 14. MINSA. Norma técnica de salud Atención del recién nacido con riesgo de retinopatía del prematuro. 2011; Lima-Perú.
 15. García H, González H, Soriano C, Soto M, Vázquez Y, Hernández C. Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Gac Médica México.* 2018;154(5):561-8.

16. Abascal H, Suárez N, Hernández M. Clínica epidemiológica de recién nacidos con trombocitopenia. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. 2017;21(3):11-7.
17. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016;109(4):369-76.
18. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S, Pradeep M, Shetty R, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina Phila Pa*. 2010; 30(4 Suppl): S20-3.
19. Sola M, Bercovitz RS. Neonatal Platelet Transfusions and Future Areas of Research. *Transfus Med Rev*. 2016;30(4):183-8.
20. Tao Y, Dong Y, Lu W, Yang W, Li Q. Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(10): 1791-4.
21. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård L, Smith LE, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017; 111(1): 79-85.
22. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018;3(19): 23-45
23. Sancak S, Toptan H, Yildirim TG, Karatekin G, Ovali F. Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2018; 18(2): 94-9.
24. Gil A. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2018;3(1): 1-5.

25. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Mo Med*. 2016;113(3):187-90.
26. Jensen AK, Ying S, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;15(1):e3-4.
27. Rodríguez MR, Macías V, Pacheco J, Sorí ML, Guzmán E. Retinopatía de la prematuridad, su pronóstico a partir de los factores de riesgo del neonato. *Gac Médica Espirituana*. 2019;19(2):45-9.
28. Alajbegovic J, Zvizdic D, Alimanovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arch*. 2015;69(6):409-13.
29. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) rectificada en su 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
30. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud. Ley N° 29414.
31. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
32. Liegl R, Hellstrom A, Smith LE. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. *Eye Brain*. 2016;8:91–102.
33. Thomas K, Shah P, Canning R, Harrison A, Lee S, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015; 8(3): 207-14.

34. 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.
35. Park SH, Yum HR, Kim S, Lee YC. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(6):834-8.
36. Sun Y, Smith LE. Retinal Vasculature in Development and Diseases. *Annu Rev Vis Sci*. 2018; 4: 101-22.
37. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014; 9(2): 142-60.
38. Abrishami M, Maemori GA, Boskabadi H, Yaeghobi Z, Mafi S, Abrishami M, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in mashhad, northeast iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(3):229-33.
39. Ying G, Bell E, Donohue P, Tomlinson L, Binenbaum G. Perinatal Risk Factors for the Retinopathy of Prematurity in Postnatal Growth and Rop Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2019;26(4):270-278.
40. Di Fiore J, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019 ;266: 121-9.
41. Beharry K, Cai C, Valencia G, Valencia A, Lazzaro D, Bany F, et al. Neonatal Intermittent Hypoxia, Reactive Oxygen Species, and Oxygen-Induced Retinopathy. *React Oxyg Species (Apex)*. 2017; 3(7): 12-25.

42. Jensen A, Ying G, Huang J, Quinn G, Binenbaum G. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2018; 22(2): 119-23.
43. Italiano J, Richardson J, Patel S. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008; 111: 1227-33.
44. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Postnatal serum insulin-like growth factor I and retinopathy of prematurity. *Retina* 2017; 37:867-72.
45. Chatterjee M, Huang Z, Zhang W. Distinct platelet packaging, release, and surface expression of proangiogenic and antiangiogenic factors on different platelet stimuli. *Blood* 2011; 117: 3907-11.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Trombocitopenia como factor de riesgo de retinopatía de la prematuridad en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período 2011-2017”

FECHA:	FICHA N°:
--------	-----------

I. DATOS GENERALES:	
A. N° Historia Clínica:	
B. Sexo:	Femenino () Masculino ()
C. Edad por examen físico:	() ≤ 32 sem () >32 sem
D. Puntaje de Apgar: (≤6)	Si () No ()
E. Peso al nacer:	() ≥1500 () <1500
F. Oxigenoterapia	Tipo; VM () CPAP () Casco cef.() Tiempo: días
G. Transfusiones sanguíneas:	Si () No ()

II. VARIABLE DEPENDIENTE:	
A. Oftalmoscopia indirecta:	Hallazgos: Etapa de ROP: I / II / III / IV / V
B. Retinopatía del prematuro:	Si () No ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE: TROMBOCITOPENIA	
A. Recuento de plaquetas: Valor:.....	Si () No ()