

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Retinopatía del prematuro. Determinación de algunos factores de riesgo

*Retinopathy of prematurity. Determination of some risk factors*

Gerardo Flores-Nava, Consuelo N. Barrera-Vázquez, Marco Antonio de la Fuente-Torres, Patricia Torres-Narváez

## Resumen

**Introducción.** La retinopatía del prematuro es una alteración en el desarrollo de los vasos de la retina que se observa con una incidencia que va de 12 a 78%. La complicación más temida es el desprendimiento de retina con ceguera permanente. **Objetivo:** determinar algunos factores de riesgo que se encuentran asociados a la retinopatía del prematuro en un grupo de neonatos pretérmino.

**Métodos.** Estudio retrospectivo y comparativo que determinó factores de riesgo para retinopatía del prematuro, con base en la revisión de los expedientes de neonatos con peso igual o menor de 1 500 g, o edad gestacional igual o menor a 30 semanas, ingresados al Departamento de Neonatología, a los que se les realizó estudio de oftalmoscopia en la cuarta semana de vida y posteriormente cada semana hasta su egreso. Se compararon los grupos con retinopatía y sin retinopatía. Las variables analizadas fueron: peso al nacer, edad gestacional, exposición a oxígeno, nutrición parenteral, antibióticos, transfusión de eritrocitos y morbilidad que presentaron. El análisis comparativo se realizó mediante ANOVA y regresión logística, calculando razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95% (IC95%).

**Resultados.** Se revisaron 112 casos con retinopatía y 95 sin ella. En género, peso, edad gestacional, ventilación mecánica y días-ventilación no hubo diferencia significativa. Las variables con diferencia significativa fueron: antibióticos (RM 2.36, IC95% 1.22-4.59), transfusión de eritrocitos (RM 2.99, IC95% 1.50-5.99),

## Summary

**Introduction.** Retinopathy of prematurity (ROP) is an alteration in the development of the vessels of the retina with an incidence ranging from 12 to 78%. We undertook this study to determine risk factors associated with ROP in a group of premature infants.

**Methods.** This is a retrospective and comparative study in search of risk factors of ROP, reviewing the records of infants weighing < 1500 g or gestational age  $\leq$  30 weeks admitted to the Neonatology Department. We carried out an ophthalmoscopy study at 4 weeks of age and then weekly until hospital discharge. We compared the group with and without retinopathy. Variables registered were birth weight, gestational age, oxygen exposure, total parenteral nutrition, antibiotics, lung disease, severe perinatal asphyxia, peri-intraventricular hemorrhage, septicemia, hyperbilirubinemia, bronchopulmonary dysplasia and red blood cell transfusion. Comparative analysis was carried out by ANOVA and logistic regression by calculating odds ratios (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

**Results.** We reviewed 112 infants with ROP and 95 infants without ROP. According to gender ratio, birth weight, gestational age, mechanical ventilation and days with ventilation, there was no significant difference. Risk factors were antibiotics (OR 2.36, 95% CI 1.22-4.59), erythrocyte transfusion (OR 2.99, 95% CI 1.50-5.99), total parenteral nutrition (OR 3.20, 95% CI 1.63-6.25), and sepsis (OR 1.83, 95% CI 1.01-3.34).

www.medigraphic.com

División de Pediatría Clínica, Neonatología y Oftalmología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 14-01-2009.

Fecha de aprobación: 28-04-2009.

nutrición parenteral (RM 3.20, IC95% 1.63-6.25), sepsis (RM 1.83, IC95% 1.01-3.34) y hemorragia intracraneal (47 vs 52; 41.9 vs 54.7%); esta última predominó en el segundo grupo.

**Conclusiones.** La retinopatía del prematuro se presentó principalmente en neonatos muy graves, y los factores de riesgo asociados fueron: antibióticos, transfusión de paquete globular, nutrición parenteral y sepsis.

**Palabras clave.** Retinopatía del prematuro; prematuros; oftalmoscopia; transfusión de eritrocitos.

**Conclusions.** ROP was present mainly in infants with very serious disease and risk factors were antibiotics, erythrocyte transfusion, total parenteral nutrition and sepsis.

**Key words.** Retinopathy of prematurity; infant, premature; ophthalmoscopy; erythrocyte transfusion.

## Introducción

La retinopatía del prematuro (RP) es una alteración en el desarrollo de los vasos de la retina. En el ámbito mundial se reportan incidencias que van de 12 a 78%, en cualquiera de sus estadios, en niños nacidos con menos de 1 500 g de peso. En 8 a 42% de los afectados progresa a secuelas cicatriciales con ceguera, principalmente en los menores de 1 000 g de peso al nacer.<sup>1-5</sup> De los reportes en México, en un estudio piloto, se encontró en 28% de 57 neonatos menores de 1 500 g al nacer;<sup>6</sup> otros hospitales han reportado de 23 a 26%.<sup>7-9</sup> Observándose un aumento en la frecuencia, ya que la supervivencia de los neonatos muy prematuros cada vez es mayor.

En Alemania, aproximadamente de 400 a 600 niños por año quedan ciegos por esta retinopatía, lo que representa 20% de la ceguera en los niños preescolares.<sup>10</sup> En Estados Unidos de Norteamérica, se estima que de 28 000 recién nacidos con peso al nacer menor de 2 000 g, 16 000 van a sufrir algún grado de retinopatía, y de éstos, 1 500 en grado severo que requerirán tratamiento quirúrgico.<sup>11-13</sup> Para estatificar esta entidad nosológica, actualmente se utiliza la *International Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP).<sup>14</sup>

Se han determinado varios factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de este padecimiento, entre los que se encuentran: prematuridad extrema, concentraciones altas de oxígeno, ventilación mecánica, anemia, hiperoxemia, transfusiones sanguíneas, etc.<sup>6-15</sup>

Fisiológicamente, en la etapa embrionaria, la retina es avascular hasta las 16 semanas de ges-

tación, iniciándose la formación de vasos sanguíneos en respuesta a un estímulo desconocido; células fusiformes del nervio óptico son las precursoras del sistema vascular retiniano, con una fina red capilar que avanza a través de la retina hasta la *ora serrata* o borde retiniano; completándose dicha formación en el borde nasal al octavo mes de la gestación y en el temporal a los nueve meses. Una vez que se encuentra totalmente vascularizada, ya no es susceptible a lesiones del tipo de las que conducen a RP. En los neonatos prematuros, este crecimiento normal puede alterarse formando vasos anormales. Existen dos fases en la evolución de la RP, una es la vasoconstricción y obliteración tempranas de la red capilar en respuesta a determinados factores de riesgo, como la exposición sistémica a concentraciones altas de oxígeno; la segunda es una vasoproliferación como respuesta a un factor angiogénico liberado por la retina hipóxica, generando una neovascularización que se extiende hacia el vítreo, produciendo hemorragias, fibrosis, tracción, e incluso desprendimiento de la retina. Esta última alteración se traduce clínicamente en ceguera permanente. Generalmente, el proceso se revierte antes de que ocurra la fibrosis por causa aún desconocida, o posiblemente por la menor exposición a los factores de riesgo; un menor número de casos llega a la última fase.<sup>16</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar, en nuestro medio, qué factores de riesgo se encuentran involucrados en un grupo de neonatos con RP.

## Métodos

Estudio retrospectivo y comparativo en búsqueda de factores de riesgo para RP, con revisión de los expedientes de todos los neonatos menores de 1 500 g o edad gestacional igual o menor de 30 semanas, hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante el período del 1 de enero de 2002 a diciembre de 2005, a quienes se les realizó oftalmoscopia a las cuatro semanas de vida y después cada semana hasta su egreso del hospital. Los que presentaron RP, en cualquier grado, constituyeron el grupo de casos; aquellos con estadio 3 o umbral, se sometieron a crioterapia; los de estadio 1 ó 2 se manejaron con vigilancia oftalmológica semanal hasta su alta. El grupo control lo formaron aquellos que no presentaron RP. Los dos grupos estuvieron sometidos a uno o varios factores de riesgo.

La oftalmoscopia se realizó por un oftalmólogo con experiencia en exploración de retina y se efectuó con un oftalmoscopio binocular indirecto con identificación escleral.

Se excluyeron los neonatos que fallecieron antes de la oftalmoscopia, o los que se trasladaron a otro hospital por cualquier circunstancia.

Las variables analizadas fueron: peso al nacer, edad gestacional, exposición a oxígeno, nutrición parenteral, antibióticos, enfermedad pulmonar, asfixia perinatal grave, hemorragia intraventricular, septicemia, hiperbilirrubinemia, displasia broncopulmonar y transfusión sanguínea.

El análisis comparativo se realizó mediante la prueba t de Student para las variables continuas con distribución normal y con la prueba Chi cuadrada en las categóricas. Para todas las variables se calculó el riesgo para RP, obteniendo razón de momios (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC95%) mediante análisis de regresión logística y ANOVA. Se consideró como diferencia significativa el valor de P igual o menor de 0.05.

## Resultados

Durante el período de estudio nacieron 352 prematuros con peso menor de 1 500 g; se excluyeron 145 por defunción antes de efectuarse la oftalmoscopia, o por haberse trasladado a otro hospital, por lo que la muestra total fue de 207 neonatos; de éstos, 112 presentaron RP, comparándose con los 95 restantes que no desarrollaron el padecimiento.

La prevalencia de RP en ese lapso de tiempo fue de 54.1% en los 207 neonatos estudiados.

En el grupo de RP, 46 fueron del género masculino y 66 del femenino, con relación 1:1.4. Mientras que en el grupo control, 39 fueron masculinos y 56 femeninos, con relación 1:1.4; ambos grupos sin diferencia estadística.

En cuanto a otras características, el peso y la edad gestacional no tuvieron diferencias, lo que demuestra la homogeneidad de ambos grupos (1 246 ± 203 contra 1 244 ± 179 g, P =0.90 y edad de gestación 29 ± 0.6 contra 29 ± 0.6 semanas, P =0.44).

Todos los pacientes fueron sometidos a oxígeno en diferentes modalidades; en los que requirieron ventilación mecánica no hubo diferencia, ni en los que tuvieron 10 días o más de intubación endotraqueal para apoyo ventilatorio; no fue posible determinar las concentraciones más altas de presiones arteriales de oxígeno.

En el análisis comparativo, las variables con diferencia significativa, y que por lo tanto se pueden considerar como factores de riesgo, fueron: antibióticos, transfusión de concentrado eritrocitario, nutrición parenteral y sepsis. La hemorragia intracraneal también tuvo diferencia significativa pero fue más frecuente en el grupo control (Cuadro 1).

Al realizar un análisis estratificado del número de transfusiones con eritrocitos, se encontró que a mayor número de transfusiones no se incrementó el riesgo de RP; por el contrario, con menos transfusiones el riesgo aumentó, aunque no significativamente (Cuadro 2). Las demás variables analizadas no tuvieron diferencia significativa.

**Cuadro 1. Retinopatía del prematuro. Análisis estadístico de los factores de riesgo. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", 2005**

Variable	Retinopatía del prematuro Núm. (%)	Sin Retinopatía de prematuro Núm. (%)	Razón de momios	IC95%	P*
Cesárea	90 (80.3)	76 (80)	1.02	0.49-2.14	0.94
Parto	22 (19.6)	19 (20)	0.98	0.47-2.05	0.98
Gestosis	95 (84.8)	82 (86.3)	0.89	0.38-2.06	0.76
FiO <sub>2</sub> 100%	67 (59.8)	49 (59.5)	1.4	0.78-2.52	0.23
>10 días intubación	66 (58.9)	57 (60)	0.96	0.53-1.73	0.87
Presión inspiratoria Pico >17 cmH <sub>2</sub> O	68 (60.7)	67 (70.5)	0.65	0.35-1.20	0.14
Ciclos > 60 x min	78 (69.6)	64 (67.3)	1.11	0.59-2.09	0.72
Esteroides prenatal	16 (14.2)	18 (18.9)	0.71	0.32-1.58	0.36
Antibióticos	89 (79.4)	59 (62.1)	2.36	1.22-4.59	0.005
Transfusión de eritrocitos	93 (83)	59 (62.1)	2.99	1.50-5.99	0.0007
Nutrición parenteral total	92 (82.1)	56 (58.9)	3.2	1.63-6.35	0.0002
Surfactante	78 (69.6)	76 (80)	0.57	0.29-1.14	0.08
Enfermedad pulmonar	82 (73.2)	59 (62.1)	1.67	0.89-3.14	0.08
Sepsis	73 (65.1)	48 (50.5)	1.83	1.01-3.34	0.03
Hemorragia cerebral	47 (41.9)	52 (54.7)	0.56	0.31-1.00	0.03

IC: intervalo de confianza

\*ANOVA

**Cuadro 2. Retinopatía del prematuro. Cuadro comparativo del número de transfusiones de eritrocitos. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". 2005**

No. de transfusiones	RP	sin RP	RM	IC95%	P*
2 a 4	22	10	2.08	0.88-5.20	0.07
5 a 7	58	42	1.36	0.75-2.44	0.27
> 8	13	7	1.65	0.58-4.82	0.30
Sin transfusiones	19	36			

RP: retinopatía del prematuro; RM: razón de momios; IC95%: intervalo de confianza al 95%; \*ANOVA

## Discusión

La RP es un padecimiento cuya prevalencia va en aumento debido a la mayor supervivencia de neonatos cada vez más prematuros; en este reporte, ésta fue más alta con relación a otros estudios (54.1%), pero hay que tomar en cuenta que se incluyeron todos los estadios de RP y que el tamizaje fue realizado por oftalmólogos con experiencia en exploración de retina.

Se han encontrado varios factores de riesgo, lo que traduce una etiología multifactorial. En el re-

porte actual, los antibióticos, la transfusión de eritrocitos, la nutrición parenteral y la sepsis resultaron factores de riesgo.

La transfusión de eritrocitos es evidente como factor de riesgo; sin embargo, al realizar un análisis estratificado por número de transfusiones se encontró que a mayor número de éstas el riesgo desaparece, por lo que posiblemente una sola de las transfusiones pudo haber provocado el daño. En la actualidad, las investigaciones han demostrado que la hemoglobina fetal, a diferencia de la del adulto,

tiene mayor afinidad por el oxígeno, y las transfusiones en neonatos son con hematíes de donantes adultos, por lo que se incrementa el oxígeno libre circulante; además, el hierro libre en el plasma, no unido a transferrina, se incrementa significativamente después de una transfusión, y permanece parcialmente en forma ferrosa por una actividad baja de la ferroxidasa, existiendo una reducción del hierro férrico por acción del ácido ascórbico. El hierro libre puede catalizar la generación de especies de oxígeno-reactivas, que pueden ser responsables del daño a la retina.<sup>17,18</sup> También se ha encontrado un aumento en los niveles séricos de factor 1 de crecimiento, similar a la insulina, pues la carga que existe en la sangre transfundida es muy alta para el neonato que la recibe.<sup>19</sup>

La sepsis, como factor de riesgo, genera una respuesta inflamatoria sistémica y posiblemente una alteración en la producción del factor de crecimiento vascular endotelial que altera la neovascularización de la retina, lo cual no se ha demostrado totalmente.<sup>20</sup>

De la nutrición parenteral, se menciona que la administración temprana de lípidos puede exacerbar la producción de algún precursor del factor de crecimiento parecido a la insulina, pero esto aún está en fase de investigación.<sup>15,20</sup>

El hecho de que varios factores estuvieron involucrados, traduce que los pacientes con RP estuvieron más graves y, por lo tanto, requirieron más acciones terapéuticas. Se ha encontrado que la inestabilidad hemodinámica también es un factor de riesgo, variable que no se analizó en el presente estudio, aunque los resultados no han sido concluyentes al respecto.<sup>21</sup> Los factores de riesgo encontrados en este estudio son similares a lo que se reportaron en un estudio piloto.<sup>6</sup> La hemorragia intracraneal se ha asociado también a RP en estudios previos,<sup>20</sup> pero en el reporte actual predominó en el grupo sin RP.

Algunos de los factores de riesgo encontrados forman parte del arsenal terapéutico del neonatólogo para el manejo integral de este tipo de pacientes, y no se puede prescindir de éstos en determinado momento, pero debe hacerse énfasis en su uso adecuado y evitar el abuso. Un ejemplo es la transfusión de paquete globular, cuando se “vuelve rutinario” un parámetro arbitrario como indicación del procedimiento, por ejemplo, hematocrito mínimo de 40%, es necesario individualizar cada caso y valorar el riesgo-beneficio de cada terapéutica. Algunas de estas acciones no están bien fundamentadas; la medicina basada en evidencias ha tratado de modificar estos hechos, pero no lo ha logrado del todo. En ocasiones, el manejo llamado “mínimo” beneficia más a los prematuros que las “modas terapéuticas” o el “enseñamiento terapéutico”.

Finalmente, es importante sensibilizar a médicos neonatólogos o pediatras que manejan recién nacidos prematuros, para que los envíen a valoración por un oftalmólogo y se les realice una revisión de retina al terminar su primer mes de vida, con el fin de detectar RP y otorgar oportunamente un tratamiento cuando sea necesario. Sin embargo, existe también la problemática de que no todos los oftalmólogos están capacitados para valorar la retina de neonatos prematuros, para lo cual ya se está organizando en México un programa nacional de capacitación dirigido a estos especialistas, e incluso a neonatólogos, y realizar un tamizaje de RP en todos los neonatos de riesgo.

En conclusión, la RP se presenta en prematuros muy graves y está asociada a varios factores de riesgo. La investigación de cada uno de ellos por separado determinará cuál es el que tiene mayor peso en su patogénesis.

Autor de correspondencia: Dr. Gerardo Flores Nava.  
Correo electrónico: gerflores50@hotmail.com

## Referencias

1. Grunauer N, Iriondo SM. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr*. 2003; 58: 471-7.
2. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*. 1999; 104: e26-32.
3. Pallás ACR, Tejas PP. Retinopatía del prematuro: nuestra experiencia. *An Esp Pediatr*. 1995; 42: 52-6.
4. Blair BM, O'Halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity 1995-1997. *J AAPOS*. 2001; 5: 118-22.
5. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82: 38-41.
6. Lavalley VA, Flores NG, Solares PM, Pérez BMM, de la Fuente TMA. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Rev Mex Pediatr*. 2005; 72: 221-5.
7. Sepúlveda CF, Flores SR, Hernández CMA, Hernández HR, Hinojosa PJO, Medinilla VMG. Detección y tratamiento oportuno de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Invest Pediatr Mex*. 2003; 6: 5-11.
8. Orozco GLP, Ruiz MI, Lambary AA, Morales CMV. Prevalencia de retinopatía del prematuro: 12 años de detección en el Centro Médico 20 de Noviembre. *Cir Cir*. 2006; 74: 3-9.
9. Flores SR, Hernández CMA, Hernández HRJ, Sepúlveda CF. Screening for retinopathy of prematurity: Results of a 7-year study. *Arch Med Res*. 2007; 38: 440-3.
10. Gaugler C, Beladdale J, Astruc D, Schaffer D, Donato L, Speeg-Schatz C, et al. Retinopathy of prematurity: 10-year retrospective study at the University Hospital of Strasburg. *Arch Pediatr*. 2002; 9: 350-7.
11. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG. 15 year outcomes following threshold retinopathy of prematurity final results from the multicenter trial of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 311-8.
12. Allegaert K, de Coen K, Devliger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: The EpiBel study. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 239-42.
13. American Academy of Pediatrics. American Academic of Ophthalmologists. American Association of Ophthalmologists and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2001; 108: 809-11.
14. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984; 74: 127-33.
15. Olea VJL, Corretger RFJ. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad. *An Esp Pediatr*. 1997; 47: 172-6.
16. De la Fuente TMA, Ortíz GEV, Bustos ZM, Brechtell BM. Retinopatía del prematuro. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 2001; 4: 133-7.
17. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999; 104: 514-8.
18. Cooke RW, Clarke D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 833-6.
19. Hubbler A, Knotte K, Kauf E, Barz D, Schlenvoigt D, Schramm D. Does insulin-like growth factor I contribute in red blood cell transfusion to the pathogenesis of retinopathy of prematurity during retinal neovascularization? *Biol Neonate*. 2006; 89: 92-8.
20. Ikeda H, Kuriyama S. Risk factors for retinopathy of prematurity requiring photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48: 68-71.
21. Termote JUM, Donders ART, Schalij-Delfos NE, Lense-link CH, Derken van Angeren CS, Lissone SCJL, et al. Can screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol Neonate*. 2005; 88: 92-7.