

# Revista Mexicana de Pediatría

Volumen  
Volume **72**

Número  
Number **5**

Septiembre-Octubre  
September-October **2005**

*Artículo:*

## Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

## Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro

(Risk factors associated to retinopathy of prematurity)

Antonio Lavalle Villalobos,\* Gerardo Flores Nava,\*\* Marisol Solares Pineda,\*\*\* María Martha Pérez Bernabé,\*\*\*\* Marco Antonio de la Fuente Torres\*\*\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo.** Conocer si los factores de riesgo de la retinopatía del niño prematuro (RDP) coinciden con lo reportado por otros.

**Material y métodos.** Se compararon neonatos con < 1,500 g: 16 con RDP y 41 sin ésta. Todos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) y se les estudió "fondo del ojo" desde la 3<sup>a</sup> semana de vida. Se compararon variables clínicas, comorbilidad e intervenciones terapéuticas.

**Resultados.** De los 16 con RDP, 8 fueron grado I, 2 grado II, 4 grado III y 2 grado V. Hubo diferencias en: peso  $1,235 \text{ g} \pm 156 \text{ g}$  vs  $1,347 \text{ g} \pm 149 \text{ g}$ ; edad de gestación (semanas)  $31 \pm 1$  vs  $33 \pm 2$ ; días ventilador:  $18 \pm 12$  vs  $6 \pm 5$ ; días UCIN,  $35 \pm 11$  vs  $25 \pm 9$ ; estancia hospitalaria,  $50 \pm 15$  vs  $36 \pm 11$ ; días con nutrición parenteral (NPT)  $15 \pm 13$  vs  $8 \pm 4$ ; paquete globular  $11$  vs  $13$ , (OR = 4.7).

**Conclusiones.** Hubo mayor riesgo en los de menor edad de gestación y peso al nacer; con más días con ventilador y más intervenciones en la UCIN. Los resultados son similares a otros reportados.

**Palabras clave:** Retinopatía del prematuro, neonatos, prematuros.

### SUMMARY

**Objective.** To know if the factors associated to the retinopathy of prematurity (ROP) are the same reported by others.

**Material and methods.** To groups of premature infants < 1,500 g were compared: 16 with ROP and 41 without ROP. All of them were treated in the neonatal intensive care unit (NICU) and they were closely examined by an ophthalmology since the 3rd week of life. Clinical variables and therapeutic interventions done in both groups were compared.

**Results.** In the group 16 with ROP, in 8 of them the ROP was grade I; there was 2 neonates with grade II, 4 with grade III and 2 grade V. There were statistical differences in body weight (with ROP:  $1,235 \pm 156 \text{ g}$ , without ROP:  $1,347 \pm 149 \text{ g}$ ), gestation age, days with ventilation, days of stay in the NICU, hospital stay, total parental nutrition (TPN) and red cell package transfusion.

**Conclusions.** The risk was higher in those of smaller gestation age and body weight at birth. They also had more days with ventilation and days the NICU. The results are similar to others reported.

**Key words:** Premature's retinopathy, neonatal diseases, prematures.

La retinopatía del prematuro (RDP) es consecuencia de una inmadurez vascular de la retina, que al estar expuesta a algunos factores ocurre en ella una regulación anó-

mala en la producción del factor de crecimiento vascular del endotelio, por lo que se altera el desarrollo de la vascularización: al ser ésta insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas de la retina, dando lugar a un "rebote" en la producción de este factor. La secuela más grave en esta anomalía es la ceguera total.<sup>1</sup>

Aparece en la vida extrauterina: entre las semanas 35 y 40 de gestación, corregida, la lesión es progresiva, pero en la mayoría de los casos hay una regresión que dura, en promedio, 15 semanas; pocos casos llegan al estadio III requiriendo tratamiento.<sup>2</sup> El Comité Internacional de la RDP clasifica esta entidad en cinco estadios;

\* Subdirector: Pediatría.

\*\* Jefe: División de Pediatría Clínica.

\*\*\* Residente: Pediatría Médica.

\*\*\*\* Pediatra: Departamento de Neonatología.

\*\*\*\*\* División de Oftalmología.

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Distrito Federal, México.

el grado V es el más severo: caracterizándose por desprendimiento de la retina, con vasos tortuosos dilatados: lo que presagia cambios cicatrales severos.<sup>3</sup>

Reportes hechos en prematuros menores de 1,500 g o con 30 semanas de gestación al nacer, informan que uno de cada cuatro va a padecer esta enfermedad, siendo la concentración alta de oxígeno a nivel sanguíneo el factor de riesgo más importante, por lo que la monitorización de la oxigenoterapia ha mejorado en las últimas décadas.<sup>4,5</sup> Otros autores<sup>6,7</sup> han encontrado, como factores asociados a la RDP: el uso de aminas, antibióticos, diuréticos, xantinas, la transfusión de derivados sanguíneos, episodios de hipoxemia, hipercapnia o hipocapnia, luz brillante en las salas de neonatología y otros más, señalando; además el síndrome de dificultad respiratoria, la asfixia perinatal, hemorragia intracraniana, sepsis, choque, cardiopatías, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrosante, aunque los resultados no han sido concluyentes. El objetivo de este estudio fue investigar los factores de riesgo asociados a la RDP en neonatos, para tomar medidas preventivas adecuadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 86 niños nacidos con < 1,500 g en el hospital, entre septiembre de 2001 y agosto de 2002: 17 fallecieron y 12 egresaron antes de la tercera semana, 57 ingresaron a la UCIN del hospital y permanecieron hospitalizados por más de tres semanas de gestación. A estos últimos un oftalmólogo les hizo semanalmente estudio del fondo de ojo, hasta su egreso, mediante oftalmoscopia indirecta binocular, usando un blefarostato pediátrico,

co, una lupa de 20 dioptrías y un identador escleral. Hubo 16 con RDP y 41 sin esta enfermedad. El diagnóstico de este padecimiento se basó en los criterios establecidos por las Academias Americanas de Pediatría y de Oftalmología,<sup>8</sup> (*Cuadro I*). En ambos grupos hubo niños sometidos a múltiples intervenciones terapéuticas y tuvieron durante su estancia una morbilidad variada.

Las variables estudiadas fueron: antecedentes maternos y natales, en los niños: características clínicas, intervenciones terapéuticas: antibióticos, nutrición endovenosa y transfusión de paquete globular, ventilación mecánica, parámetros más altos de ventilación, días con ventilador, días de estancia en la UCIN, días totales de estancia hospitalaria, morbilidad y padecimientos asociados. En las gasometrías se investigó cuáles fueron las presiones arteriales de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) y de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) más altas durante el tiempo que estuvieron con ventilación mecánica. Los datos fueron analizados mediante ji cuadrada (con el estimador de Mantel y Haenszel) y se contrastaron las diferentes variables mediante la razón de momios. El intervalo de confianza fue 95% y se consideró significativa una  $p < 0.05$ . En las variables no paramétricas se obtuvieron media y desviación estándar comparándose mediante la prueba de t de Student.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital.

## RESULTADOS

Entre los 16 (28%) que desarrollaron RDP en el *cuadro 2* se puede ver que ocho estuvieron en el estadio I, seis

**Cuadro I.** Clasificación de la retinopatía del prematuro.

Clasificación oftalmoscópica internacional de la retinopatía del prematuro

- Estadio I.** Línea de demarcación blanca plana. Es una línea que delimita la zona vascular de la retina posterior de la zona avascular anterior
- Estadio II.** Línea de demarcación con volumen "cordillera". Se presenta cuando la línea de demarcación ha crecido, tiene alto y ancho, y ocupa un volumen que se eleva sobre la retina, tiene un color rosado o blanco, se pueden apreciar conglomerados vasculares posteriores a las zonas de demarcación
- Estadio III.** Línea de demarcación con proliferación fibrovascular hacia el vítreo, puede ser leve, moderada o severa. Este estadio es el más importante ya que cuando hay proliferación en 5 horarios del reloj contiguos u ocho separados, se considera que el ojo está en el umbral para desarrollar grados severos del padecimiento y por lo tanto debe darse tratamiento profilático con crioterapia o con rayo láser
- Estadio plus. Se define a la presencia de tortuosidad y dilatación vascular en polo posterior acompañada de rigidez iridiana, dificultad para la dilatación pupilar y turbidez vítreo. Estadio umbral. Se define así a la presencia de estadio III plus en la zona uno o dos y en más de cinco meridianos contiguos o separados
- Estadio IV.** Desprendimiento de retina fraccional parcial: a) sin inclusión de área macular, b) con inclusión de área macular.
- Estadio V.** Desprendimiento de retina total.
- Respecto a la clasificación de la regresión de la RDP, actualmente, debido al amplio espectro de hallazgos en el fondo de ojo en una RDP que evolucionó a la regresión, solamente se recomienda clasificarlos en hallazgos periféricos o hallazgos en el polo posterior, además de que éstos pueden coexistir.

**Cuadro 2.** Variables contrastadas entre ambos grupos de neonatos prematuros con y sin retinopatía.

Variable	Con $\bar{X} \pm DE$	Sin $\bar{X} \pm DE$	$p^*$
Edad materna (años)	27 ± 5	26 ± 5	ns
Edad de gestación (semanas)	31 ± 1	33 ± 2	0.0001
Peso al nacer (gramos)	1,235 ± 156	1,347 ± 149	0.01
Apgar 1	6 ± 1	6 ± 1	ns
Apgar 5	7 ± 1	8 ± 1	ns
Fracción inspirada de O <sub>2</sub> (%)	84 ± 20 (16)	75 ± 25 (23)	ns
Presión inspiratoria (cmH <sub>2</sub> O)	16 ± 3 (10)	15 ± 2 (15)	ns
Ciclos (por minuto)	53 ± 11 (10)	41 ± 13 (15)	0.03
PaO <sub>2</sub> (U torr)	140 ± 55 (11)	148 ± 54 (17)	ns
PaCO <sub>2</sub> (U torr)	59 ± 4 (11)	57 ± 19 (17)	ns
Días de vida PO <sub>2</sub>	2 ± 3 (11)	2 ± 1 (17)	ns
Días nutrición endovenosa	15 ± 13 (14)	8 ± 4 (21)	0.02
Días UCIN	35 ± 11	25 ± 9	0.0001
Días ventilador	18 ± 12 (10)	6.6 ± 5.7 (15)	0.004
Días hospital	50 ± 15	34.6 ± 11.5	0.001

$\bar{X} \pm DE$  media ± desviación estándar.

\* t de Student.

( ) = número de pacientes con esta variable.

**Cuadro 3.** Otras variables estudiadas relacionadas con circunstancias relacionadas con el embarazo y el parto, e intervenciones hechas en los niños.

Variable	Casos (n)	Controles (n)	$p^*$	OR**	IC 95%***
Complicaciones embarazo	13	32	ns	1.22	0.24-6.79
Preeclampsia	4	18	ns	0.43	0.10-1.78
Oligohidramnios	1	3	ns	0.84	0.00-10.51
Esteroides prenatal	5	9	ns	1.62	0.37-6.98
Cesárea	13	37	ns	0.47	0.07-3.11
Desnutrido IU	7	24	ns	0.55	0.15-2.04
Requirió ventilador	10	15	ns	2.89	0.76-11.30
Patología pulmonar	12	22	ns	2.59	0.62-11.54
Recibió surfactante	6	8	ns	1.31	0.20-9.03
Antibióticos	14	22	0.03	6.05	1.08-44.20
Nutrición endovenosa	14	21	0.01	6.67	1.19-48.7
Asfixia perinatal	2	6	ns	0.83	0.10-5.53
Transfusión de eritrocitos	11	13	0.01	4.74	1.18-20.03
Síndrome dificultad respiratoria	10	19	ns	1.93	0.51-7.45
Neumonía <i>in utero</i>	2	2	ns	2.79	0.25-31.63
Hemorragia intracraaneana	7	13	ns	1.68	0.44-6.44
Sepsis	8	10	ns	3.10	0.79-12.46

\*  $\chi^2$  cuadrado o p de Fisher

\*\* Razón de momios

\*\*\* Intervalo de confianza de 95%

pacientes llegaron al estadio III plus requiriendo tratamiento con crioterapia, de éstos, dos llegaron al estadio V: con secuela de desprendimiento total de la retina y ceguera permanente.

Los factores que pudieran estar asociados con esta enfermedad se dividieron en:

a) **Antecedentes maternos.** En las madres con algún aborto previo, problemas durante el embarazo, pre-eclampsia, oligohidramnios, y el uso prenatal de esteroides, no se encontró diferencia entre ambos grupos; lo mismo sucedió con respecto a la edad materna.

**b) Variables natales.** El peso al nacimiento y la edad de gestación, entre los dos grupos, mostró ser diferente:  $1,235 \pm 156$  vs  $1,347 \pm 149$  g y  $(31 \pm 1)$  vs  $33 \pm 2$  semanas; hubo, pues, menor peso y edad en los neonatos con RDP (*Cuadro 2*).

**c) Intervenciones terapéuticas.** En cuanto a la ventilación mecánica y gasometrías, diez de los neonatos con RDP requirieron ventilación mecánica contra 15 del grupo de comparación. Los neonatos con RDP tuvieron  $\text{FIO}_2$  y presión en el pico inspiratorio más altas que los controles, pero la diferencia no es significativa; sin embargo, los ciclos por minuto, también más altos en el grupo con RDP, dieron diferencias significativas.

En cuanto a los días con ventilador, la diferencia fue notoriamente mayor en el grupo de RDP: los neonatos estuvieron intubados el triple de tiempo que los controles. En cambio los neonatos con RDP recibieron antibióticos, nutrición endovenosa y transfusión de eritrocitos mostraron diferencias significativas; lo mismo sucedió con los días de nutrición endovenosa, la estancia en la UCIN y los días en hospitalización (*Cuadro 3*).

**d) Morbilidad.** No hubo diferencias entre grupos.

## DISCUSIÓN

En esta revisión 10 de los 16 casos con RDP tuvieron regresión espontánea de la lesión; de los 6 restantes que llegaron al estadio III plus: que recibieron tratamiento con crioterapia, 2 de ellos no respondieron al tratamiento: quedando ciegos. Esta observación coincide con la de otros autores, quienes señalan que los niños en estadio III plus o mayor, si no reciben tratamiento, su evolución hacia el desprendimiento de la retina y la ceguera es permanente.

El hallazgo de menor peso y edad de gestación en los niños con RDP con respecto a los que no tuvieron esta enfermedad: aunque la diferencia es de 2 semanas para la gestación y de 112 gramos para el peso, coincide con lo observado en un estudio en neonatos menores de 1,500 gramos de peso al nacer; los autores encontraron también diferencias significativas en estas dos variables.<sup>7</sup>

Si bien los primeros estudios sobre la causa de esta enfermedad en los neonatos prematuros, señalaron que la causa del daño era la exposición a una alta concentración de oxígeno;<sup>1</sup> por lo que surgió el temor de usar este gas en recién nacidos provocando un aumento en la mortalidad;<sup>3</sup> después se observó que la hiperoxemia no era el factor principal ya que había otros implicados en ellas, los resultados de este reporte parecen sugerir que la hiperoxemia y la hipercapnia no son factores que inci-

dan en mayor riesgo para RDP: los niños sin retinopatía fueron también sometidos a concentraciones altas de oxígeno, incluso a concentraciones más altas que los que tuvieron la retinopatía.

Por otra parte se ha observado que la enfermedad se asocia a ciertas intervenciones terapéuticas empleadas a las que se someten los niños nacidos prematuramente o que padecen problemas que requieren medidas tales como: ventilación mecánica prolongada, el uso de surfactante, dopamina, antibióticos, nutrición endovenosa, exanguinotransfusión, transfusión de hemoderivados y la hospitalización prolongada. Algunos de estos problemas, frecuentes en prematuros, también se han asociado a RDP, como: el síndrome de dificultad respiratoria, la persistencia del conducto arterioso, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y apnea recurrente;<sup>8-11</sup> estos factores tienen un denominador en común: la inestabilidad hemodinámica, la que parece jugar un papel importante en la RDP. Así, en el presente estudio se encontró que los neonatos con RDP tuvieron padecimientos más graves y estuvieron sometidos a cambios hemodinámicos, con múltiples intervenciones terapéuticas con diferentes fármacos, además de otros apoyos, como nutrición endovenosa. Algunos de éstos mostraron mayor riesgo cuando fueron usados por un lapso más prolongado.

Es conveniente destacar que la transfusión de paquete globular fue uno de los factores con significancia estadística, como ha sido reportado en otras series:<sup>12-14</sup> por lo que se ha sugerido evitar, en lo posible, su uso. También se menciona<sup>15</sup> que la transfusión de eritrocitos puede jugar cierto papel en la génesis de la RDP y que el hierro libre, no unido a transferrina, aumenta de manera significativa después de la transfusión y permanece en la forma ferrosa por una baja actividad de la ferroxidasa, y por una reducción del hierro férrico por el ácido ascótico; el hierro libre puede catalizar la generación de especies de oxígeno reactivas que pueden ser responsables del daño a la retina e incluso de daño al pulmón en la enfermedad pulmonar crónica del prematuro.<sup>15</sup>

En conclusión, el presente estudio confirma que la retinopatía es causalmente de carácter multifactorial; es necesario encaminar los estudios a distinguir los factores que tienen mayor peso en la incidencia de este padecimiento y trabajar de manera coordinada: neonatólogos y oftalmólogos, para dar un tratamiento precoz con rayo láser, a los niños.

## Referencias

- I. Kinsey VE, Jacobus JT, Hemphill F. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 1956; 56: 481-7.

2. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: A practical clinical approach. *NeoReviews* 2001; 2: c174-c9.
3. The Committee for the classification of retinopathy of prematurity. An international classification for the retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-4.
4. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial, I. Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-10.
5. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Sys Rev* 2003; 2: CD003482.
6. Olea VJL, Corretger RFJ, Salvat SM, Frau RE, Galiana FC, Fiol JM. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 172-6.
7. Grunauer N, Iriondo SM, Serra CA, Krauel VJ, Jiménez GR. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 471-7.
8. Fierson WM, Palmer EA, Biglan AW, Flynn JT, Petersen RA, Phelps DL. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity – a joint statement of the American academy of pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Pediatrics* 1997; 100: 273-4.
9. Glowacka E, Kwinta P, Mitkowska Z, Kobylarz J, Kaminska-Mroczkowska H, Mazurek M et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in newborns treated in neonatal intensive care unit of University Children's Hospital Collegium Medicum Jagiellonian University. *Przegl Lek* 2002; 59 Suppl 1: 86-90.
10. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Post-natal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18(2): 130-4.
11. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003; 66(11): 662-8.
12. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatr* 2004; 41(7): 665-71.
13. Ikeda H, Kuriyama S. Risk factors for retinopathy of prematurity requiring photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48(1): 68-71.
14. Gleissner MW, Spantzel T, Bucker-Nott HJ, Jorch G. Risk factors of retinopathy of prematurity in infants 32 to 36 weeks gestational age. *Z Geburshilfe Neonatal* 2003; 207: 24-8.
15. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Ban R, Ogawa S, Ogihara H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F188-93.

## Correspondencia:

Dr. Antonio Lavalle Villalobos  
 Subdirección de Pediatría. Hosp. Gral.  
 "Dr. Manuel Gea González".  
 Calzada de Tlalpan Núm. 4800, 2º piso.  
 Colonia Toriello Guerra,  
 México Distrito Federal, 14000.  
 Tel-Fax: 55-28-18-30.  
 Correo electrónico: vlavalle@avantel.net

