

Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro

J.L. Olea Vallejo¹, F.J. Corretger Ruhi¹, M. Salvat Serra¹, E. Frau Rotger¹, C. Galiana Ferre², M. Fiol Jaume²

Resumen. *Objetivo:* Averiguar los factores de riesgo en la producción de la retinopatía del prematuro (ROP).

Pacientes, material y métodos: Estudio retrospectivo de los pretérminos con peso al nacimiento inferior a 1.501 g, o superior si precisaron ventilación mecánica y oxigenoterapia. En midriasis, se practicaba una oftalmoscopia de imagen invertida con indentación periférica. La exploración se repetía cada 15 días desde la 4 semana de vida. Se efectuaba un análisis estadístico bivariante, entre los grupos con y sin ROP, con el test de Fisher, t-test y chi-cuadrado. Se aplicó un análisis multivariante (regresión logística).

Resultados: Treinta y seis de los 137 niños con peso igual o inferior a 1.500 g (26,2%) tuvieron una ROP. La incidencia en los 28 niños mayores de 1.500 g fue del 7,1%. En el análisis bivariante existían diferencias significativas ($p < 0,05$) en: peso al nacimiento, edad gestacional, transfusión sanguínea, ventilación mecánica, FiO₂ (fracción de oxígeno en el aire inspirado) máxima, tiempo de FiO₂ $\geq 0,60$ (horas), y tiempo de FiO₂ $\geq 0,21$ (días). Sin embargo, el único factor independiente, con diferencias significativas en el análisis multivariante fue el peso al nacimiento.

Conclusiones: La retinopatía del prematuro tiene una etiología multifactorial y aunque la inmadurez y el oxígeno influyeron en la aparición de la ROP, el único factor de riesgo independiente fue el bajo peso al nacimiento.

An Esp Pediatr 1997;47:172-176.

Palabras claves: Retinopatía del prematuro; Factores de riesgo; Bajo peso nacimiento; Oxigenoterapia.

Results: Thirty-six of the 137 infants examined (26.2%) with birth weight $\leq 1,500$ g had acute ROP. Only 7.1% of the infants with birth weights $\geq 1,501$ g had retinopathy. There were significant differences ($p < 0.05$) in the following variables: birth weight, gestational age, blood transfusion, mechanical ventilation, FiO₂ (fraction inspired oxygen) maximum, time of FiO₂ ≥ 0.60 (hours) and time of FiO₂ ≥ 0.21 (days). However, the birth-weight was the only independent risk factor related to ROP.

Conclusions: Retinopathy of the premature has a multifactorial etiology. The low gestational age and the oxygen had influences on ROP; however, low birth weight was the independent risk factor.

Key words: Retinopathy of the premature. Risk factors. Low birth weight. Oxygen inhalation therapy.

Introducción

Los avances en el campo de la neonatología, han aumentado la supervivencia de los nacidos pretérmino de muy bajo peso; esto produce un incremento de la patología propia de estos niños, entre la que se encuentra la retinopatía del prematuro (ROP)⁽¹⁾. La aparición de una clasificación internacional, ampliamente aceptada⁽²⁾, y la realización de estudios multicéntricos, han permitido mejorar el manejo y disminuir el número de pacientes con graves déficits visuales⁽³⁻⁶⁾.

Básicamente, el proceso consiste en la aparición de una retinopatía proliferante periférica, debido a la isquemia retiniana distal al frente de crecimiento del sistema de la arteria central de la retina. El factor principal es la inmadurez vascular, y el oxígeno es el factor desencadenante más conocido, éste debe ser administrado a alta concentración debido a la inmadurez y/o las complicaciones en el sistema respiratorio de estos niños⁽⁷⁾.

Sin embargo, está aceptado el origen multifactorial de este proceso, ya que existen otros factores de riesgo generales que favorecen la aparición de esta complicación⁽⁸⁻¹⁰⁾. La edad de gestación y concepción, el embarazo múltiple, la sepsis, la hemorragia intracraneal o las transfusiones, son algunos de los factores implicados⁽⁹⁻¹⁵⁾.

El conocimiento de los factores generales, que actualmente influyen en la aparición de la ROP, puede contribuir a seleccionar mejor aquellos niños pretérminos que requieren un seguimiento más estricto, o a advertir a los neonatólogos, del riesgo potencial de los mismos, para buscar alternativas.

RISK FACTORS IN RETINOPATHY OF THE PREMATURE

Abstract: *Objective:* The objective of this study was to determine the potential risk factors in acute retinopathy of prematurity (ROP).

Patients and methods: A retrospective study of preterm infants with birth weights less than 1,501 g, or more if mechanical ventilation and oxygen administration were needed, was carried out. Indirect ophthalmoscopy (mydriasis) with indentation was done every 15 days from the fourth week. Fifteen factors were analyzed. Statistically significant differences between the groups with and without ROP were sought with Fisher's exact probability test, two-sample t-test, and the chi-square contingency-table. A logistic regression was done.

¹Servicio de Oftalmología. ²Servicio de Pediatría. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Correspondencia: Dr. J.L. Olea. Servicio de Oftalmología. Hospital Son Dureta. C/ Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Abril 1997

Tabla I Análisis de las variables cuantitativas del estudio (≤ 1.500 gr)

| Variables | Medidas | No ROP | | | ROP | | | p |
|---------------------------------|------------------|---------|-------|------------------|-------|-------|------------------|-------|
| | | Media | D.S. | IC ₉₅ | Media | D.S. | IC ₉₅ | |
| Edad gestacional | Semanas | 30,3 | 2,5 | 0,4 | 27,7 | 2,7 | 0,8 | 0,000 |
| Peso nacimiento | g | 1.224,5 | 172,4 | 33,6 | 977,5 | 266,1 | 86,9 | 0,000 |
| FiO ₂ máxima | O ₂ % | 53,4 | 27,8 | 5,5 | 67,8 | 28,4 | 9,6 | 0,01 |
| T. FiO ₂ $\geq 0,60$ | Horas | 10,2 | 25,6 | 5,1 | 36,9 | 117 | 40,6 | 0,03 |
| T. FiO ₂ $\geq 0,21$ | Días | 11,2 | 18,8 | 3,7 | 27,3 | 29,4 | 10,3 | 0,001 |

ROP: retinopatía del prematuro. D.S.: desviación estándar. g: gramos. O₂: oxígeno. FiO₂: concentración de oxígeno en la fracción inspiratoria. T. FiO₂ $\geq 0,60$: tiempo de FiO₂ igual o superior a 0,60. T. FiO₂ $\geq 0,21$: tiempo de FiO₂ igual o superior a 0,21. IC₉₅: intervalo de confianza 95%.

Tabla II Análisis de las variables cualitativas del estudio (≤ 1.500 g)

| Variables | Casos | No ROP | | | ROP | | | p |
|-----------------------|-------|--------|------|------------------|-----|------|------------------|-------|
| | | Nº | % | IC ₉₅ | Nº | % | IC ₉₅ | |
| Gemelar | 26 | 18 | 16,2 | 7,1 | 8 | 22,2 | 13,5 | 0,5 |
| Cesárea | 76 | 61 | 61,6 | 9,5 | 15 | 41,6 | 16,1 | 0,07 |
| HIV | 16 | 9 | 9,1 | 5,6 | 7 | 19,4 | 12,9 | 0,1 |
| Sepsis | 53 | 35 | 35,7 | 9,4 | 18 | 50 | 16,2 | 0,1 |
| Transfusión sanguínea | 115 | 82 | 83,6 | 7,3 | 33 | 97 | 5,7 | 0,04 |
| PCA | 73 | 49 | 50 | 9,8 | 24 | 66,6 | 15,4 | 0,08 |
| Drogas vasoactivas | 28 | 19 | 19,3 | 7,8 | 9 | 25 | 14,1 | 0,5 |
| Ventilación mecánica | 80 | 52 | 53 | 9,8 | 28 | 80 | 13,2 | 0,005 |
| SDRI | 106 | 75 | 76,5 | 8,3 | 31 | 86,1 | 11,2 | 0,2 |
| Surfactante | 27 | 18 | 18,3 | 7,6 | 9 | 25 | 14,1 | 0,3 |

ROP: retinopatía del prematuro. HIV: hemorragia intraventricular. PCA: persistencia de conducto arterial. SDRI: Síndrome de distrés respiratorio idiopático. IC₉₅: intervalo de confianza 95%.

Por ello, hemos efectuado una revisión de los parámetros generales que en nuestro medio contribuyen a la aparición de la retinopatía del prematuro.

Pacientes, material y métodos

Se efectúa un estudio retrospectivo de los pacientes examinados en nuestro centro entre noviembre/91 y agosto/95. Se estudian todos los nacidos pretérmino con peso igual o inferior a 1.500 g, o aquéllos que pesando más de 1.500 g necesitaron intubación con aporte de oxígeno por alteraciones respiratorias severas.

La primera exploración se realiza a las 4 semanas del nacimiento y el seguimiento se efectúa cada 15 días, hasta que se completa la vascularización o se efectúa tratamiento y se resuelve el proceso.

La midriasis se realiza con fenilefrina al 2,5% y ciclopléjico al 0,5% 1 gota cada 10-15 minutos, 3 veces. Monitorizado y en su propia incubadora, se instila anestesia tópica y se efectúa la funduscopia con blefarostato, oftalmoscopia indirecta e

indentación periférica; las lesiones se registran siguiendo la clasificación internacional y se localizan por extensiones horarias en su respectiva zona. La monitorización de la oxigenoterapia se efectuaba mediante pulsioximetría intentando mantener unos niveles de concentración de oxígeno del 88 al 93%.

En este estudio se analizan: peso y edad de gestación al nacimiento (según fecha de última regla), tipo de parto (vaginal o cesárea), embarazo múltiple, necesidad de ventilación mecánica, diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio idiopático (SDRI), administración de surfactante, diagnóstico de sepsis (ya fuera clínico o bacteriológico), persistencia de conducto arterial, hemorragia intraventricular, uso de drogas vasoactivas (dopamina y dobutamina), necesidad de transfusión sanguínea (concentrado de hemafés), y los siguientes parámetros respiratorios en los 3 primeros meses de vida: fracción de oxígeno máxima en el aire inspirado (FiO₂ máxima), tiempo con FiO₂ igual o superior a 0,6 (60%) expresado en horas, y tiempo de FiO₂ superior a 0,21 (21%) en días. Si aparecían lesiones, se anotaba su estadio, extensión horaria y zona, así como las semanas de apa-

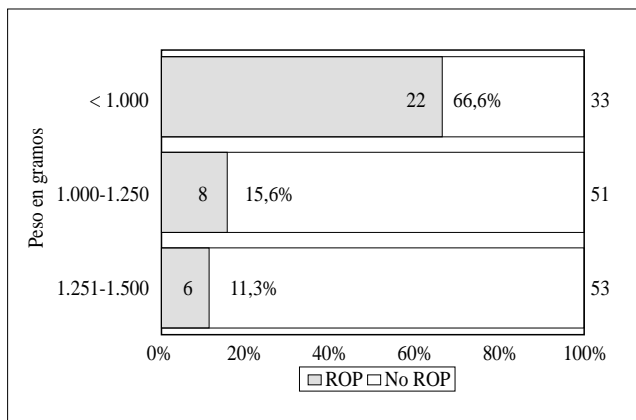


Figura 1. Incidencia de la ROP según el peso al nacimiento (≤ 1.500 gr).

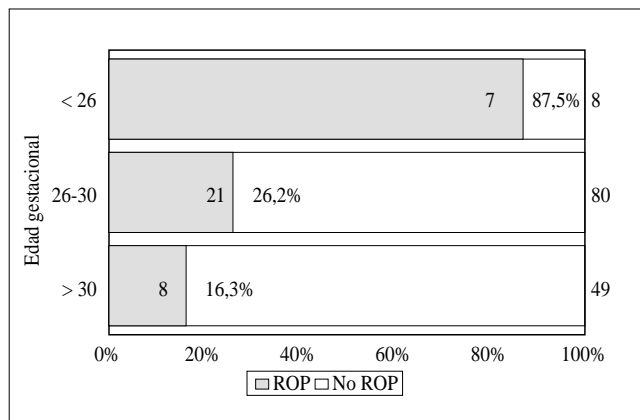


Figura 2. Incidencia de la ROP según la edad gestacional (≤ 1.500 gr).

rición y evolución.

El estudio estadístico se efectúa con el programa “SPSS for Windows”, empleando estadística descriptiva de las variables. Se ha realizado un análisis bivalente empleando como variable dependiente la existencia de ROP con t de Student para variables independientes en los parámetros cuantitativos y la prueba X^2 para parámetros cualitativos (test Pearson y test de Fisher). Se ha efectuado un análisis multivariante, en concreto una regresión logística, en el que sólo se incluyeron las variables que mostraban significación estadística con el modelo bivalente. Se han calculado los intervalos de confianza 95% de todas las variables. Se consideran diferencias significativas, desde el punto de vista estadístico, valores de $p < 0,05$.

Resultados

En total se exploraron 165 niños (86 varones y 79 hembras), que se dividieron en dos grupos:

Pacientes que al nacimiento pesaron más de 1.500 g, en total fueron 28 niños; de los que sólo 2 presentaron ROP (7,1%), y uno evolucionó a estadio III siendo tratado con crioterapia.

Los restantes 137 niños, todos con un peso igual o inferior a 1.500 g, se analizaron en dos grupos:

Los pacientes que presentaron ROP. En total fueron 36 casos, cuyos datos, de las variables analizadas, aparecen en la tabla I, las cuantitativas, y en la tabla II, las cualitativas.

Los pacientes sin ROP. En total fueron 101 casos, cuyos resultados aparecen en las tablas I y II.

Para el estudio comparado de las diferentes variables sólo se incluyen aquellos niños con un peso al nacimiento ≤ 1.500 g, ya que en la selección de los mayores se introduce un sesgo, como es la necesidad de intubación y administración de oxígeno.

En el análisis bivalente aparecen diferencias significativas en: edad de gestación, peso al nacimiento, FiO_2 máxima, horas de $FiO_2 \geq 0,60$, días de $FiO_2 \geq 0,21$, necesidad de transfusión, y uso de ventilación mecánica. En el modelo de regresión logística de estas últimas variables sólo se encuentran diferencias

significativas en el peso al nacimiento (a menor peso mayor incidencia de ROP).

El análisis de los datos del peso al nacimiento, agrupados por rangos, aparecen en la figura 1, siendo la incidencia de ROP del 66,6% en los nacidos con un peso inferior a los 1.000 g ($p < 0,05$). Si se agrupan los datos de la edad de gestación por rangos (Fig. 2), se observa, que la incidencia de ROP en los nacidos con menos de 26 semanas es del 87,5% ($p < 0,05$).

De la serie total (165 casos) sólo 15 de los 38 casos con ROP evolucionaron a estadio umbral y fueron tratados con crioterapia; un niño precisó retratamiento con crioterapia, y otro evolucionó a estadio IV, efectuándose cerclaje bilateral, y a estadio V, realizándose vitrectomía que fracasó, finalizando en un desprendimiento de retina bilateral.

Por último, el número de casos por estadios y las semanas de aparición, figuran en la tabla III, los estadios I y II se registraron conjuntamente dada la dificultad de diferenciar ambos en algunos casos; a lo largo del seguimiento, varios casos pasaron por diferentes estadios.

Discusión

La incidencia de ROP en los pretérmino con peso al nacimiento ≤ 1.500 g es del 26,2%, discretamente inferior a otras series que oscilan entre el 35 y el 66%^(8,14-16).

La retinopatía, que comienza a manifestarse a las 8-9 semanas, precisó tratamiento en el 40% de los casos. Aunque sólo el 7,6% de los niños del primer grupo (> 1.500 y ventilación mecánica) presentaron ROP, preferimos seguir incluyéndolos en nuestro protocolo, ya que uno evolucionó a estadio umbral y requirió crioterapia.

El peso al nacimiento es uno de los factores de riesgo que influye en la prevalencia de ROP^(8,11-15), en nuestra serie es el único factor independiente guardando relación inversa con la aparición de la retinopatía. Cuando se agrupan los niños por rangos, se ve claramente esta relación: el 66,6% de los menores de 1.000 g desarrollaron ROP, frente a sólo el 11,3% de los que pesaban entre 1.250 y 1.500 g.

Tabla III Estadios ROP y semanas de aparición

| Estadio | Casos* | Semanas | |
|---------|--------|---------|------|
| | | Media | D.S. |
| I - II | 20 | 7,7 | 1,8 |
| III | 26 | 9,9 | 4,6 |
| IV | 1 | - | - |
| V | 1 | - | - |

ROP: retinopatía del prematuro. D.S.: Desviación estándar.
*: Casos acumulados a lo largo del seguimiento.

La edad de gestación es otro de los factores relacionados con la retinopatía. Esta apareció en 7 de los 8 niños que nacieron con < 26 semanas y contrasta con el 16,3% de los nacidos con > 30 semanas. En nuestra serie sólo se encuentran diferencias significativas en el análisis bivariante, y no en el multivariante, sin embargo, es un factor constante en todas las series^(2,9,10,14,16). En los primeros artículos del grupo multicéntrico para el estudio de la crioterapia, en la retinopatía del prematuro "Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group" (CRYO-ROP)⁽¹⁶⁾ tenía más valor la edad gestacional corregida, es decir, la edad real de madurez del niño en el momento de aparecer la retinopatía; sin embargo, en estudios posteriores, la evolución a forma umbral-ROP se relaciona con la edad de gestación en el momento del nacimiento y no con la edad postconcepcional⁽⁸⁾.

La ventilación mecánica y la administración total de oxígeno, están relacionados con la mayor incidencia de ROP^(17,18). Estos son los factores de riesgo implicados desde los primeros trabajos⁽⁹⁻¹³⁾, aunque en ellos la importancia del oxígeno estuvo relacionado con su inadecuado manejo; en nuestra serie todos los parámetros relacionados con la administración de oxígeno estaban asociados con la retinopatía sólo en el análisis bivariable. A pesar de la optimización del uso de la oxigenoterapia en estos niños, la retinopatía persiste, por lo que el éxito en la lucha contra la ceguera vendrá dado por un mejor manejo de la ROP, por parte del oftalmólogo.

En algunos trabajos se han encontrado otros factores de riesgo^(1,8,10,11), aunque no son constantes en todas las series: la hemorragia intracraneal^(10,21), la presencia de conducto arterial persistente⁽²²⁾ o la necesidad de transfusiones^(10,23). Solamente esta última, en nuestra serie, tuvo relación con la aparición de la retinopatía, y sólo en el análisis bivariante. Probablemente estos factores no influyen de forma independiente en la producción de la retinopatía y serían factores concomitantes debido a la mayor inmadurez, más bajo peso y mayor deterioro general de los niños con ROP.

Ni la sepsis, ni los partos múltiples influyeron en la aparición de la ROP en nuestros niños, aunque fueron analizados debido a la relación que encontraron otros autores^(8,10). Las drogas vasoactivas, podrían aumentar la vasoconstricción en los vasos

retinianos, al igual que las xantinas⁽²³⁾, aumentando la isquemia, sin embargo, no influyeron en la ROP.

Por último, el surfactante es un fármaco empleado en el tratamiento del SDRI severo; en los primeros trabajos⁽²⁴⁾ parecía que podía disminuir la incidencia de ROP, realmente lo único que hace es aumentar el número de niños inmaduros que sobreviven⁽²⁵⁾.

La retinopatía del prematuro es una entidad con una etiología multifactorial, siendo la inmadurez, el oxígeno y el bajo peso, los factores más constantes. En nuestra serie, es este último, el único factor independiente que influyó en la aparición de la retinopatía.

Bibliografía

- 1 Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE: Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1989; **84**:442-445.
- 2 The Committee for the classification of retinopathy of prematurity: An international classification for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; **102**:1130-1134.
- 3 Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; **106**:471-479.
- 4 Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; **108**:195-204.
- 5 Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy: status at 1 year. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**:903-912.
- 6 Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993; **111**:339-344.
- 7 Flynn JT. Retinopathy of prematurity. In: Eichenbaum JW, Mamelok A, Mittl RN, Orellana J eds. Treatment of retinopathy of prematurity. Chicago/London/Boca raton/Littleton, Mass: Year Book Medical Publishers, Inc., 1990; págs. 81-109.
- 8 Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993; **100**:230-237.
- 9 Finer NN, Schindler RF, Peters KL: Vitamin E and retrolental fibroplasia: Improve visual outcome with early vitamin E. *Ophthalmology* 1983; **90**:428-435.
- 10 Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ: Retrolental fibroplasia: Efficacy of vitamin E in double-blind clinical study of preterm infants. *N Engl J Med* 1981; **305**:1365-1370.
- 11 Shahinian L, Malachowski N: Retrolental fibroplasia: A new analysis of risk factors based on recent cases. *Arch Ophthalmol* 1978; **96**:70-74.
- 12 Kinsey VE, Zacharias L: Retrolental fibroplasia: Incidence in different localities in recent years and a correlation of the incidence with treatment. *JAMA* 1949; **139**:572-578.
- 13 Kinsey VE, Hemphill FM: Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1955; **59**:15-24.
- 14 Pallás Alonso CR, Tejedas Palacios P, Medina López MC, Martín Puerto MJ, Orbea Gallardo C, Barrio Andrés MC: Retinopatía del pre-

- maturu: nuestra experiencia. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:52-56.
- 15 Keith CG, Doyle LW: Retinopathy of prematurity in infants weighing 1000-1499 g at birth. *J Paediatr Child Health* 1995; **31**:134-136.
 - 16 Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; **98**:1628-1640.
 - 17 Gunn TR, Easdoun J, Arterbridge EW, Aranda JW: Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980; **65**:1096-1100.
 - 18 Puklin J, Simon RM, Ehrenkranz RZ: Influence on RLF of intramuscular vitamin E administration during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology* 1982; **89**:96-102.
 - 19 Bancalari E, Flynn J, Goldberg RN: Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987; **76**:663-669.
 - 20 Lanman JT: Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *JAMA* 1954; **155**:223-226.
 - 21 Procianoy S, Garcia Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ: An association between ROP and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; **70**:473-477.
 - 22 Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL: Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986; **102**:1-6.
 - 23 Sacks LM, Schaffer DB, Anday EK, Peckham GJ, Papadopoulos MD: Retrolental fibroplasia and blood transfusion in very low birthweight infants. *Pediatrics* 1981; **68**:770-774.
 - 24 Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, Tielsch JM: Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992; **99**:531-536.
 - 25 Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG: Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1993; **111**:618-620.