



DIEGO VELÁZQUEZ. Las Meninas, 1656. Musée du Prado, Madrid.

FACTORES DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN NIÑOS CON MUY BAJO PESO AL NACER*

Angélica Milagritos Ynguil Muñoz¹

Segundo Cruz Bejarano²

RESUMEN

Objetivo. Identificar los principales factores de riesgo y la subsiguiente cuantificación de su contribución para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad en niños de muy bajo peso al nacer.

Métodos. Estudio de casos y controles, en que se analizan los datos de 200 recién nacidos, atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2005 a diciembre 2009.

Resultados. Se registraron 26501 recién nacidos. De ellos, 461 (1,7%) corresponden al grupo de recién nacidos de muy bajo peso. Sólo 200 de ellos tuvieron por lo menos una evaluación oftalmológica. La tasa de ROP fue de 35,5%. Se investigaron los principales factores de riesgo asociados a retinopatía de la

* Recibido: 05 de mayo del 2012; aprobado: 10 de setiembre del 2012.

¹ Nefróloga pediatra. Médico Asistente del Servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño. Sede Breña.

² Médico Asistente del Servicio de Pediatría del Hospital Belén de Trujillo.

prematuridad con una diferencia estadística significativa ($p < 0,01$), encontrándose los siguientes: peso al nacer ≤ 1000 gr {OR de 7,56 [IC95% (3,55 - 16,11)]}; la edad gestacional menor de 30 semanas {OR de 4,47 [IC95% (2,27 - 8,88)]}; tiempo de exposición al oxígeno mayor de 15 días {OR de 4,54, [IC95% (1,196 - 17,235)]}; la presencia de síndrome de distrés respiratorio {OR de 6,006 [IC95% (2,83 - 12,747)]}; sepsis neonatal {OR de 13,739 [IC95% (6,061 - 31,145)]}; anemia con necesidad de transfusión {OR de 6,156 [IC95% (3,246 - 11,675)]}; apnea neonatal {OR de 5,00 [IC95% (2,586 - 9,669)]} y acidosis metabólica {OR de 2,387 [IC95% (1,294 - 4,403)]}.

Conclusiones. Los factores de riesgo estadísticamente significativos asociados al desarrollo de retinopatía de la prematuridad en recién nacidos con muy bajo peso al nacer fueron: peso al nacer menor de 1000 gr, edad gestacional menor de 30 semanas, oxigenoterapia mayor a 15 días, apnea neonatal, sepsis neonatal, anemia con necesidad de transfusión, síndrome de dificultad respiratoria y acidosis metabólica.

Palabras clave: Retinopatía, prematuro, factores de riesgo.

RISK FACTORS OF RETINOPATHY IN CHILDREN WITH PREMATURE AND VERY LOW BIRTH WEIGHT

ABSTRACT

Objective. To determine the risk factors associated with ROP in very-low birth weight.

Methods. Retrospective, case-control study, analyzed data from 200 infants, who was born in Belen Hospital of Trujillo in the period January 2005 to December 2009.

Results. Were tested 26501 infants, of which 461 (1,7%) correspond to the group of very low birth weight. Only 200 of these infants entered to the study. ROP rate was 35,5%. We investigated the main risk factors associated with ROP; we found as a risk factors with statistically significant difference ($p < 0,01$): birth weight ≤ 1000 g {OR 7,56 [95% CI (3,55 - 16,11)]}; gestational age less than 30 weeks {OR of 4,47 [95% CI (2,27 - 8,88)]}; and number of days with exposure to supplemental oxygen {OR 4,54, [95% CI (1,196 - 17,235)]},

presence of respiratory distress syndrome (OR 6,006 [95% CI (2,83 - 12,747)]), sepsis (OR 13,739 [95% CI (6,061 - 31,145)]); red blood cell transfusion (OR of 6,156 [95% CI (3,246 - 11,675)]); apnea (OR of 5,00 [95% (2,586 - 9,669)]) and metabolic acidosis (OR of 2,387 [95% (1,294 - 4,403)]).

Conclusions. Statistically significant risk factors associated with the development of ROP in infants with very low birth weight were: birth weight less than 1000 g, gestational age less than 30 weeks, and number of days with exposure to supplemental oxygen, apnea, sepsis, red cell transfusion, respiratory distress syndrome and metabolic acidosis.

Key words: Retinopathy, prematurity, risk factors.

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas la atención perinatal se enfocó en lograr mayor supervivencia de los neonatos de alto riesgo, especialmente en los recién nacidos pretérmino o con bajo peso al nacer, quienes contribuyen hasta con el 75% de la mortalidad neonatal de los primeros 7 días de vida.¹

Los recién nacidos prematuros o de bajo peso constituyen un problema mayor de salud pública, tanto en países desarrollados como en los del tercer mundo, debido a que presentan una mayor morbilidad y mortalidad, además del riesgo de desarrollar posteriormente deficiencias físicas, neurológicas y mentales.¹⁻⁵

El Perú cuenta a nivel nacional con unidades de cuidados intensivos neonatales de un nivel tecnológico variable, lo que ha permitido una mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos, con mayor riesgo a desarrollar diversas patologías propias del grado de inmadurez de su organismo. Los problemas más críticos se dan en los sistemas respiratorio y cardiovascular, poniendo rápidamente en peligro la vida del recién nacido. En cuanto a las complicaciones tardías se ha descrito a la retinopatía de la prematuridad (ROP), la cual constituye una de las causas más frecuentes de ceguera infantil.^{2,3,4,5}

En un estudio que se realizó entre 1998 y 2001 en el Instituto de Salud del Niño, de Lima, entidad que no es el principal centro de referencia, se reportó que el 44,9% de casos de ceguera infantil se debió a enfermedades perinatales.²

En otros países, como Colombia, por ejemplo, el 33,8% de ingresos por ceguera infantil en el Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca se debió a ROP.²

Estos datos nos dicen que el primer paso para afrontar el problema de las deficiencias/discapacidades en la edad pediátrica es conocer su incidencia. En nuestro medio no existen estadísticas actualizadas y publicadas respecto a este problema. Se desconoce la cantidad de niños que han padecido ROP y que por su gravedad ha sido tratada, así como en cuántos la enfermedad regresionó espontáneamente.²

La retinopatía de la prematuridad (ROP) se define como el desarrollo anormal de la vasculatura de la retina de pacientes prematuros debido a un estímulo hipóxico-isquémico que desencadena la liberación de múltiples factores angiogénicos y vasculogénicos.⁵⁻⁸

Fue descrita por primera vez por Terry en 1940, como fibroplasia retrolental, forma cicatricial de la enfermedad. En la década de los 50 se la relacionó con el aporte elevado e incontrolado de oxígeno, lo que llevó a un control estricto del mismo restringiendo su uso en las unidades de neonatología. En la década de los 80, el avance en las técnicas y métodos de cuidado neonatal ha permitido una mayor supervivencia de los RN prematuros de menor edad gestacional (<27 semanas); es decir, de aquellos prematuros que presentan un mayor riesgo de ROP.⁹

La retina humana es avascular hasta las 16 semanas de gestación; después comienza a proliferar una red arteriovenosa que parte en el nervio óptico y que avanza hacia el borde anterior de la retina. A las 32 semanas de gestación, la periferia nasal se encuentra vascularizada, lo que no ocurre en la zona temporal de la retina, hasta las 40 a 44 semanas.⁵⁻⁸

Cuando se produce un nacimiento prematuro, el proceso de vasculogénesis normal de la retina puede alterarse. Una multiplicidad de factores puede provocar primero una detención y luego un crecimiento anormal de los vasos retinales, produciéndose así una retinopatía del prematuro.⁵⁻⁸

Se ha postulado que la vasculogénesis y la angiogénesis son el resultado de complejas interacciones entre factores de crecimiento o mitógenos de producción tanto local como sistémica, que estimulan o inhiben la diferenciación, proliferación, migración y maduración de las células endoteliales.¹⁰⁻¹⁶ La retinopatía es un trastorno complejo y multifactorial.⁵⁻⁸

En el 2003 se publicó un estudio en el cual se determinó el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I) en pacientes prematuros, donde concluye que no solo existe una relación entre la existencia de retinopatía de la prematuridad (ROP) y los bajos niveles de IGF-I en suero, sino que, además, dichos niveles son un buen factor de predicción de la enfermedad, como lo son la edad gestacional y el peso al nacer.^{13,14}

Recientemente se le ha relacionado con la ROP mediante su cuantificación intraocular ante repetidas fluctuaciones entre hipoxia-hiperoxia.¹⁵ Esto nos hace pensar que estas citocinas pueden ayudarnos a comprender los hallazgos clínicos observados después de dichas fluctuaciones en la ROP.^{14,16}

Desde el punto de vista sistémico, se ha intentado relacionar la ROP a la presencia de luz ambiental, candidemia, factores genéticos y exceso de O₂ entre otros. Sin embargo, ninguno de estos ha demostrado una relación causa-efecto con el desarrollo de ROP. Se sabe que mientras más prematuro sea y más grave se encuentre el recién nacido prematuro, tendrá mayor riesgo de desarrollar ROP. La relación causal del O₂ es controversial; ciertos estudios han demostrado que sería más perjudicial la fluctuación en la saturación de oxígeno y la hipoxia que el suplemento de este.⁵⁻⁸ La relación entre prematuridad, oxígeno

y retinopatía del prematuro, la historia de este proceso y sus interrelaciones siguen evolucionando.¹⁷⁻¹⁹

El estudio realizado por la Dra. Luisa González y colaboradores, con el objetivo de detectar la enfermedad en sus etapas iniciales, encontró una incidencia de ROP en prematuros de menos de 1500 g. de 32,1%. Los factores de riesgos más frecuentes fueron la prematuridad, muy bajo peso, SDR y administración de oxígeno. La edad gestacional promedio fue de 29,6 semanas y el peso promedio, de 1088 g. Predominaron el estadio I y II de la enfermedad.¹⁸⁻²⁰

Aldo Bancalari y Raúl González estudiaron prospectivamente 248 recién nacidos de pretérmino de muy bajo peso de nacimiento < 1 500 g. ingresados a la UCI Neonatal de Hospital "Guillermo Grant Benavente", de Concepción. Se pesquisarón 70 recién nacidos con algún grado de retinopatía, correspondiendo a una incidencia global de 28,2%. La incidencia fue de 58,8% en los niños con peso de nacimiento inferior a 1 000 g, y de 28,9% en aquellos con peso entre 1 000 g y 1 249 g. El 65,7% (46/70) de los recién nacidos presentó una retinopatía en etapa I o II.¹⁸

En Nicaragua, un estudio realizado por la Dra. J. M. Solís, en el Hospital Infantil, encontró que de las complicaciones tardías de estos, la retinopatía del prematuro se presentó en 12 de 52 pacientes estudiados; 5,7% sufren pérdida visual y 1,4% pueden llegar a la ceguera legal. Los rangos de incidencia varían del 4% al 65% en lactantes de 1600 g o menos al nacer y del 40% al 77% en recién nacido con 1 Kg. o menos de peso.²⁰

Es posible la regresión espontánea, excepto en los estadios más avanzados. Por lo común, como ya se mencionó, se manifiesta en lactantes nacidos antes de término (28 semanas), con bajo peso al nacer, con exposición al oxígeno en la incubadora, alteraciones respiratorias o cardiovasculares, infecciones neonatales, anemia, transfusiones, etcétera.¹⁷⁻²⁰

Estos datos nos dicen que el primer paso para afrontar el problema de las deficiencias/discapacidades en la edad pediátrica es conocer su incidencia. En nuestro medio no existen estadísticas actualizadas y publicadas respecto a este problema.³

La retinopatía de la prematuridad es una enfermedad ocular que en América Latina representa el 40% de las causas de ceguera infantil tratables y en nuestro país representa el 38,6%, siendo la primera causa de ceguera tratable en el niño.³

JUSTIFICACIÓN

Se considera que la ROP está dentro de las causas evitables de ceguera, en las que el 15% son tratables si se detectan a tiempo.

En la región La Libertad tenemos un servicio de cuidados intensivos neonatales, razón por la cual tenemos niños con riesgo que deben ser identificados y tratados en el momento oportuno, por ser esta enfermedad una causa de ceguera definitiva. Es necesario conocer los factores de riesgo para la retinopatía de la prematuridad, con el propósito de neutralizarlos o estar preparados en caso de su ocurrencia.

PROBLEMA

¿Qué factores son de riesgo para retinopatía de la prematuridad en el niño de muy bajo peso al nacer?

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad en el niño de muy bajo peso al nacer son: peso al nacer, edad gestacional, uso prenatal de corticoides, uso de surfactante, sepsis neonatal, transfusión sanguínea, oxígeno suplementario, apnea neonatal y acidosis metabólica.

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son los factores de riesgo y la subsiguiente cuantificación de su contribución para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad en niños de muy bajo peso al nacer en el Hospital Belén, de Trujillo, durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2009.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si el uso prenatal de corticoide es un factor de riesgo para ROP.
2. Determinar si el tratamiento con surfactante es un factor de riesgo para ROP.
3. Determinar si el síndrome de dificultad respiratoria es un factor de riesgo para ROP.
4. Determinar si la sepsis neonatal es un factor de riesgo para ROP.
5. Determinar si el uso de oxígeno suplementario es factor de riesgo para ROP.
6. Determinar si la anemia con necesidad de transfusión es factor de riesgo para ROP.
7. Determinar si la presencia de apneas neonatales es factor de riesgo para ROP.
8. Determinar si la presencia de acidosis metabólica es factor de riesgo para ROP.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL

Universo o población de pacientes. Niños nacidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2009.

Marco muestral. Todas las historias clínicas de recién nacidos registradas en el Hospital de Belén de Trujillo, comprendidas entre el periodo enero del 2005 a diciembre del 2009.

Unidad de análisis. Lo constituye cada caso (registrado en su respectiva historia clínica) de recién nacidos que cumplan con los criterios de selección establecidos.

Muestra. Se determinó el número de acuerdo a la fórmula para dos poblaciones.

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot p(1-p)(r+1)}{d^2 r}$$

Donde:

$(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2$ = Coeficientes de confiabilidad con un valor de significancia al 95% para $Z_{\alpha}=1,96$, para $Z_{\beta}=0,84$.

p_2 = Proporción de recién nacidos prematuros que no desarrollan retinopatía. Basándonos en la literatura²¹ encontramos que esta cifra fue 20% (0,2).

p_1 = Proporción de recién nacidos prematuros que desarrollan retinopatía. Basándonos en la literatura²¹ encontramos que esta cifra fue 40% (0,4).

\bar{p} = Proporción total de recién nacidos prematuros.

$$\bar{p} = \frac{p_2 + p_1 r}{r + 1}$$

$$\bar{p} = \frac{(0,2) + (0,4)(2)}{(2) + 1}$$

$$\bar{p} = 0,33$$

r = Relación entre p_2 : p_1 . La relación es de 2 controles por cada caso ($r=2$).

d = Diferencia entre $p_2 - p_1$.

Reemplazamos:

$$n = \frac{(1,96 + 0,84)^2 (0,33) (1 - 0,33) (2 + 1)}{(0,2)^2 (2)} = 65$$

Grupo de casos = 65 pacientes.

Grupo control = 130 pacientes.

La muestra de casos estuvo conformada por 71 historias clínicas de recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer atendidos en el Servicio de Neonatología - UCI del Hospital Belén, de Trujillo, con diagnóstico de retinopatía de la prematuridad en cualquiera de sus estadios.

La muestra de los controles estuvo constituida por 129 historias clínicas de recién nacidos con examen oftalmológico normal.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión:

Fueron incluidas en el estudio las historias de los pacientes que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Neonatos pretérmino de muy bajo peso al nacer; es decir, con edad gestacional menor de 37 semanas, que tuvieran peso al nacer menor de 1500 gramos, atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Belén, de Trujillo, durante el periodo enero 2005 a diciembre 2009.
- **Casos:** recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer, con diagnóstico de ROP luego del examen con oftalmoscopia indirecta.
- **Controles:** recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer que al mes de edad postnatal no se les hizo diagnóstico de ROP luego del examen con oftalmoscopia indirecta.

Criterios de exclusión:

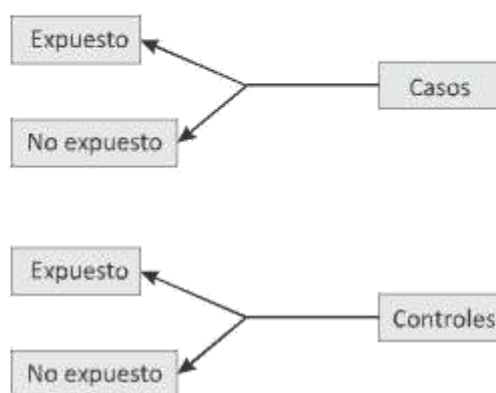
Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaron los siguientes criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas, según anexo.
- Historias clínicas de recién nacidos con malformaciones congénitas.
- Historias clínicas de recién nacidos que no tenían evaluación oftalmológica.
- Historias clínicas de recién nacidos con evaluación oftalmológica compatible con retina inmadura y/o que discontinuaron su seguimiento.

MÉTODO

Diseño: se realizó un estudio de tipo casos y controles.

Diseño específico:



DEFINICIONES OPERACIONALES

Factor de riesgo. Cualquier evento que pudiera aumentar las probabilidades de una persona de desarrollar una enfermedad o algún resultado adverso.^{18, 19-20} Para medir el grado de asociación existente entre la exposición y el resultado adverso se utiliza la Odds ratio (OR) con respectivo intervalo de confianza al 95%.^{16, 19-20}

Retinopatía de la prematuridad. La retinopatía del prematuro es una anomalía del desarrollo de la retina y del vítreo. Se debe a una angiogénesis anormal, en la que los vasos sanguíneos retinianos dejan de crecer y desarrollarse normalmente en recién nacidos prematuros, lo que a veces conduce a trastornos visuales graves y ceguera.^{3,18}

Prematuridad. Se define todo nacimiento que ocurre antes de la semana 37 de gestación, contada a partir del primer día del último periodo menstrual normal, calculado por el método de Ballard, o según fecha de última regla.^{7,21}

Edad del recién nacido. La estimación de la edad gestacional se determinó al nacimiento con el score de Ballard. Según la OMS se consideran prematuros a los nacidos < 37 semanas.⁷

Peso al nacer. Es el primer peso de un recién nacido, tomado en el transcurso de los primeros 60 minutos o en las primeras 24 horas. Se puede clasificar de la siguiente manera⁷:

Bajo peso de nacimiento (BPN): 2500 g o menos.

Muy bajo peso de nacimiento (MBPN): 1500 g o menos.

Extremadamente bajo peso de nacimiento (EMBPN): < 1000 g.

Uso prenatal de corticoides. Aplicación antenatal de hormonas que actúan como inductoras de la madurez pulmonar indicada en todos los fetos entre 24 y 34 semanas en riesgo de parto prematuro.²

Tratamiento con surfactante pulmonar. Terapia con surfactante exógeno en el manejo de la enfermedad de membrana hialina, en recién nacidos prematuros que requieren asistencia ventilatoria.²⁴

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Es un cuadro que se presenta en el recién nacido y está caracterizado por taquipnea, cianosis, quejido, retracción subcostal y grados variables de compromiso de la oxigenación. Entidad particular del pretérmino debido a la inmadurez del desarrollo general del infante y en especial, a una deficiente

madurez pulmonar, que se traduce en ausencia o deficiencia de surfactante pulmonar, desarrollo estructural incompleto de los pulmones y debilidad de la pared torácica.²³

Sepsis neonatal. Respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección, que se confirma al aislarse el microorganismo en el hemocultivo y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina corregida según edad gestacional.^{4,19,21}

Transfusión sanguínea. Administración de sangre o algún hemoderivado al cuerpo del paciente.²¹

Apnea neonatal. Ausencia de flujo aéreo en la vía respiratoria durante un período de al menos 20 segundos, o menor si éste se acompaña de bradicardia y/o cianosis.^{23,24}

Acidosis metabólica. Alteración clínica que coexiste con caída de Ph (< 7,35); de Co_3H^+ (< 22 mEq/L) y caída armónica de Co_2 (< 35 mmHg).²³

PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS

Proceso de captación de la información y recolección de los datos

1. Se revisaron las historias clínicas de los archivos de estadística.
2. Se revisó cada una de las historias clínicas de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer en el periodo enero 2005 a diciembre 2009, utilizando los criterios de inclusión y exclusión antes descritos.
3. Se recopilaron los datos en una hoja de toma de datos.
4. Estos datos fueron almacenados en un archivo de base de datos del SPSS v. 18.0 para su posterior análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Para analizar los datos se construyeron cuadros de distribución de frecuencias de doble entrada con sus valores absolutos y relativos, determinando la asociación entre las variables independientes (supuestos factores de riesgo) con la retinopatía de la prematuridad (variable dependiente); se empleó la prueba Chi al cuadrado en el caso de variables nominales y la prueba t de comparación de medias para las variables cuantitativas, con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Para determinar qué variables fueron factores de riesgo se calculó su odds ratio e intervalo de confianza al 95% utilizando el análisis de regresión logística múltiple.

RESULTADOS

Se registraron 26501 recién nacidos en el Hospital Belén, de Trujillo, en el período de enero 2005 a diciembre 2009; de ellos, 3079 (9,6%) fueron recién nacidos pretérmino; y 461 (1,7%) correspondieron al grupo de recién nacidos de muy bajo peso. Sólo 200 de estos recién nacidos tuvieron por lo menos una evaluación oftalmológica.

Se investigaron los principales factores de riesgo asociados a retinopatía de la prematuridad, así como la clínica de la enfermedad.

Una vez ordenados los datos recolectados se obtuvieron los siguientes resultados: 71 casos de pacientes con algún grado de ROP y 129 con fondo de ojo normal. La tasa de ROP fue de 35,5%.

De los neonatos pretérmino con ROP, el 43,6% correspondió al sexo masculino y el 56,4% al femenino (Gráfico N°01).

El período de tiempo en que se realizó la valoración oftalmológica fue objeto de estudio y se determinó que del total (200) de prematuros valorados por oftalmología, en el período de < 4 semanas de vida sólo fueron evaluados 53 (26,5%) neonatos; entre 4 a 6 semanas de vida fue-

ron 103 (51,5%); entre 7 a 8 semanas, 29 (14,5%); y después de las 9 semanas, 15 (7,5%) (Gráfico N° 02).

Según la clasificación internacional de retinopatía los grados encontrados en el estudio corresponden a 42 casos (60%) al grado I; 10 casos (14,3%) al grado II y 18 (25,7%) al grado III. No se diagnosticó ningún caso grado IV ni grado V. Además se encontró afectación de la retina en forma asimétrica en 2 casos. Tal es así que el ojo izquierdo no estuvo afectado en dos casos. (Tabla 1, Gráfico N° 03).

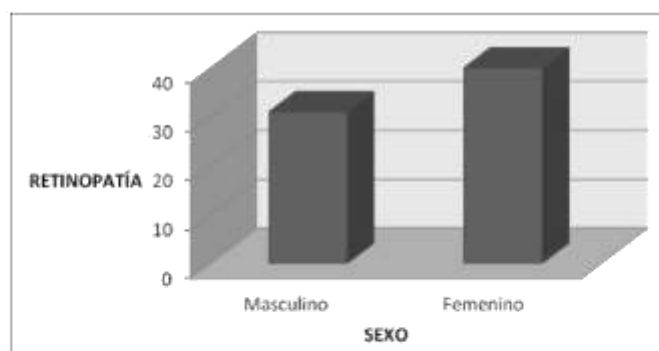


Gráfico N° 01. Distribución de recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer con diagnóstico de ROP por sexo.

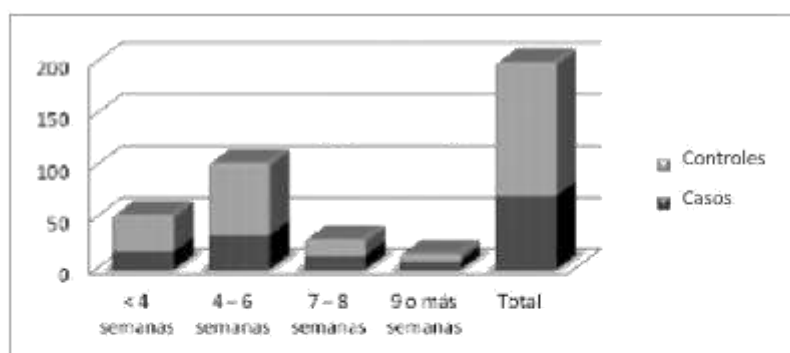


Gráfico N° 02. Semanas de vida postnatal al momento de realizar el primer control oftalmológico.

Tabla 1

**EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA EN RNPT - MBPN CON
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

Características	Ubicación del ojo	
	Ojo derecho	Ojo izquierdo
ROP		
Si	70 (98,6)	68 (95,8)
No	1 (1,4)	3 (4,2)
Zonas		
Zona I	19 (27,1)	18 (26,5)
Zona II	32 (45,8)	31 (45,6)
Zona III	19 (27,1)	19 (27,9)
Extensión		
1 - 2 horas	13 (18,6)	14 (20,6)
3 - 4 horas	54 (77,1)	51 (75,0)
5 a más horas	3 (4,3)	3 (4,4)
Estadios		
Estadio 1	42 (60,0)	42 (61,8)
Estadio 2	10 (14,3)	9 (13,2)
Estadio 3	18 (25,7)	17 (25,0)
Enfermedad Plus		
Si	5 (7,1)	4 (5,9)
No	65 (92,9)	64 (94,1)

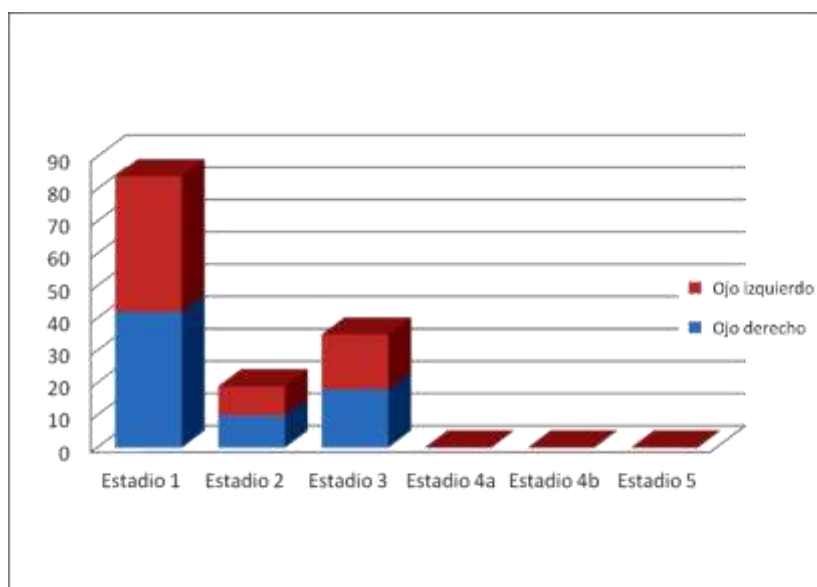


Gráfico N° 03. Estadios de retinopatía de la prematuridad en recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer.

Tabla 2

FRECUENCIA DE BAJO PESO AL NACER COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Peso al nacer	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
> 1000 - 1500 gr	40 (56,3)	117 (90,7)	157 (78,5,0)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)
$X^2 = 31,87$	$p = 0,00000001$	OR: 7,56	IC95% (3,55 - 16,11)

Con respecto a la zona más afectada por ROP, fue la zona II (45,8% para el ojo derecho y 45,6% para el izquierdo).

Existió signo plus en 4 pacientes, lo que corresponde al 5% (Gráfico N° 04).

En relación a los diversos factores de riesgo estudiados para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad se encontró que, según el peso al nacer, neonatos con peso ≤ 1000 gr tienen mayor riesgo de desarrollar ROP, con una diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,01$). Se observa que de los neonatos con ROP, el 43,7% pesaron menos de 1000 gr. al nacer y el 56,3% pesaron más de 1000 gr; en el grupo de recién nacidos sanos tenemos que, sólo el 21,5% tenían menos de 1000 gr y un 78,5% pesaron más de 1000 gr al nacer. Se encontró un OR de 7,56 [IC95% (3,55 - 16,11)]. (Tabla 2, Gráfico N° 05).

Al utilizar la prueba χ^2 para comparar la edad gestacional de los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer en el Hospital Belén, de Trujillo, estos presentan diferencia altamente significativa ($p < 0,01$). Se verificó que el presentar una edad gestacional menor de 30 semanas es un factor de riesgo de ROP.

Se observó que de los neonatos con ROP, el 73,2% tenían menos de 30 semanas de edad gestacional y el 26,7% más de 30 semanas; en el grupo de recién nacidos controles o sin ROP sólo el 50,5% tenían menos de 30 semanas de edad gestacional y un 49,5% más de 30 semanas. Se encontró un OR de 4,47 [IC95% (2,27 - 8,88)] (Tabla 3).

En relación al tiempo de exposición al oxígeno, al utilizar la prueba de χ^2 , se encontró que un tiempo de oxigenación mayor de 15 días aumento el riesgo de padecer ROP hasta en 4,5 veces más que en aquellos neonatos que tienen un tiempo de exposición al oxígeno menor de 15 días. Al verificar que el estar sometido a oxigenoterapia por más de 15 días es un factor de riesgo de ROP, vemos que esta relación es altamente significativa ($p < 0,01$). Se encontró un OR de 4,54, [IC95% (1,196 - 17,235)] (Tabla 4).

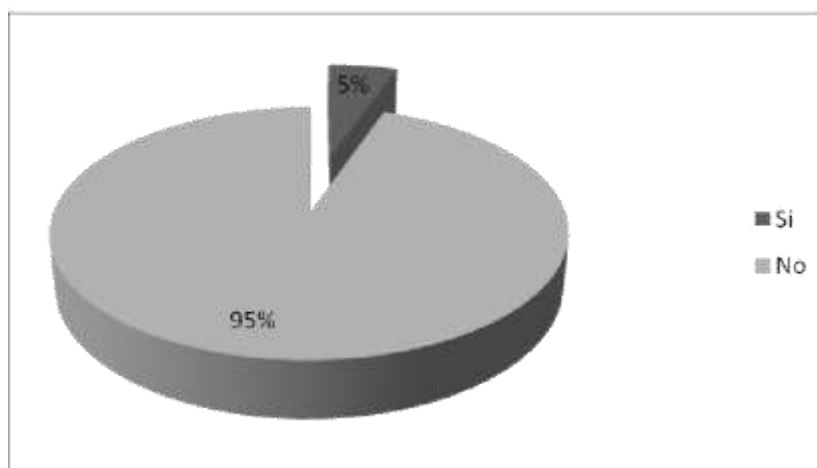


Gráfico N° 04. Presencia de enfermedad plus en recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer con ROP.

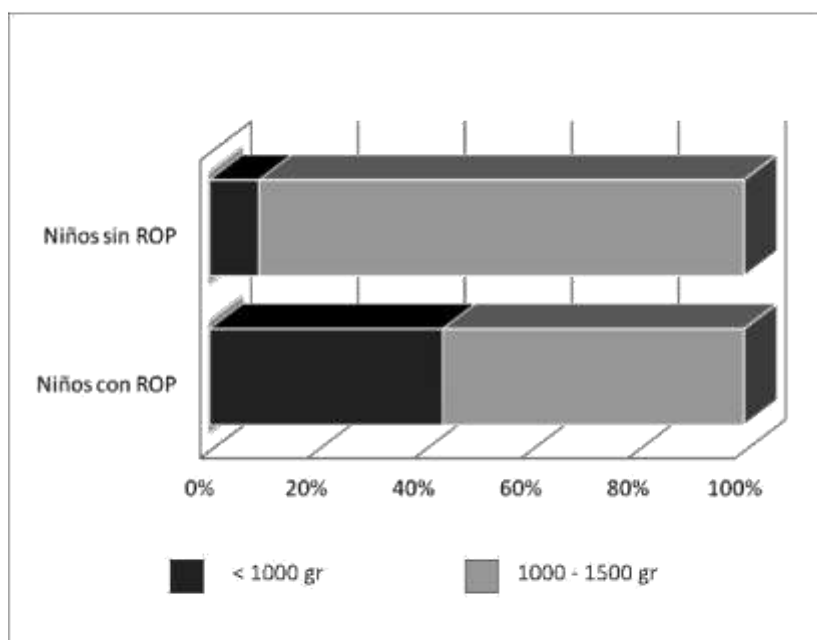


Gráfico N° 05. Bajo peso al nacer como factor de riesgo de ROP en recién nacidos pretérmino con MBPN.

Tabla 3

**EDAD GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO DE
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER**

Edad gestacional (semanas)	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
< 28 semanas	12 (16,9)	11 (8,5)	23 (11,5)
28 - 30 semanas	40 (56,3)	38 (29,5)	78 (39,0)
31 - 33 semanas	15 (21,1)	61 (47,3)	76 (38,0)
34 - 36 semanas	4 (5,6)	19 (14,7)	23 (11,5)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$X^2 = 22,6$ $p = 0,0000019$ **OR: 4,47** **IC95% (2,27 - 8,88)**

Tabla 4

**TIEMPO DE OXIGENACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER**

Oxigenoterapia (días)	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
< 1 día	0 (0,0)	6 (7,3)	6 (4,0)
1 - 4 días	12 (17,6)	56 (68,3)	68 (45,3)
5 - 15 días	46 (67,6)	17 (20,7)	63 (42,0)
16 - 30 días	7 (10,3)	3 (3,7)	10 (6,7)
> 30 días	3 (4,4)	0 (0,0)	3 (2,0)
Total	68 (100,0)	82 (100,0)	150 (100,0)

$X^2 = 5,69$ $p = 0,0170302$ **OR: 4,54** **IC95% (1,196 - 17,235)**

Al verificar el uso prenatal de corticoide como factor de riesgo, éste se comportó como factor protector, siendo la relación altamente significativa ($p < 0,01$). Se observa que de los neonatos con ROP, el 32,4% emplearon corticoide y el 67,6% no lo utilizaron; en el grupo control, el 56,6% lo utilizaron y el 43,4% no lo usaron. Se encontró un OR de 0,368 [IC95% (0,200 - 0,674)] (Tabla 5).

Tabla 5

USO PRENATAL DE CORTICOIDE COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Uso prenatal de corticoide	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	23 (32,4)	73 (56,6)	96 (48,0)
No	48 (67,6)	56 (43,4)	104 (52,0)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$\chi^2 = 10,69$ $p = 0,0010791$ **OR: 0,368** **IC95% (0,200 - 0,674)**

Con respecto al uso de surfactante como factor de riesgo de ROP, éste se comportó como factor protector; pero la relación no es estadísticamente significativa ($p = 0,7397$). Se encontró un OR de 0,903 [IC95% (0,496 - 1,645)] (Tabla 6).

Al verificar la presencia de síndrome de distrés respiratorio (SDR) como factor de riesgo de ROP, esta relación es altamente significativa ($p < 0,01$). Se observa que de los neonatos con ROP el 85,9% presentaron SDR y sólo el 14,1% no lo presentaron; en el grupo control, el 50,4% tenían SDR y un 49,6% no padecían problemas de esta naturaleza. Se encontró un OR de 6,006 [IC95% (2,83 - 12,747)] (Tabla 7).

Tabla 6

USO DE SURFACTANTE COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Uso de surfactante	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	44 (62,0)	83 (64,3)	127 (63,5)
No	27 (38,0)	46 (35,7)	73 (36,5)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$X^2 = 0,11$ $p = 0,7397$ **OR:** 0,903 **IC95%** (0,496 - 1,645)

Tabla 7

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

SDR	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	61 (85,9)	65 (50,4)	126 (63,0)
No	10 (14,1)	64 (49,6)	74 (37,0)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$X^2 = 24,67$ $p = 0,0000007$ **OR:** 6,006 **IC95%** (2,830 - 12,747)

Al comprobar la presencia de sepsis neonatal como factor de riesgo de ROP, esta relación es altamente significativa ($p < 0,01$). Se observa que de los neonatos con ROP el 88,7% presentaron sepsis y sólo el 11,3% no lo presentaron; en el grupo control, el 36,4% presentaron sepsis y un 63,6% no padecían problemas de esta naturaleza. Se encontró un OR de 13,739 [IC95% (6,061 - 31,145)] (Tabla 8).

Tabla 8

SEPSIS NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Sepsis neonatal	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	63 (88,7)	47 (36,4)	110 (55,0)
No	8 (11,3)	82 (63,6)	90 (45,0)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$X^2 = 50,35$ $p = 0,0000001$ **OR: 13,739** **IC95% (6,061 - 31,145)**

Al verificar la presencia de anemia con necesidad de transfusión como factor de riesgo de ROP, esta relación es altamente significativa ($p < 0,01$). De los neonatos con ROP, el 62% presentaron anemia con necesidad de transfusión sanguínea y el 38% no lo requirieron; en el grupo control, sólo el 20,9% requirieron de transfusión sanguínea y el 79,1% no la necesitaron. Se encontró un OR de 6,156 [IC95% (3,246 - 11,675)] (Tabla 9).

Al comprobar la presencia de apnea neonatal como factor de riesgo de ROP, esta relación es altamente significativa ($p < 0,01$). De los neonatos con ROP el 49,3% presentaron apnea y el 50,7% no presenta-

ron esta patología; en el grupo control sólo el 16,3% presentaron apnea y un 83,7% no padecían problemas de esta naturaleza. Se encontró un OR de 5,00 [IC95% (2,586 - 9,669)] (Tabla 10).

Tabla 9

TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Transfusión de paquete globular	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	44 (62,0)	27 (20,9)	71 (35,5)
No	27 (38,0)	102 (79,1)	129 (64,5)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$X^2 = 33,52$ $p = 0,0000001$ **OR: 6,156** **IC95% (3,246 - 11,675)**

Tabla 10

APNEA COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Apnea	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	35 (49,3)	21 (16,3)	56 (28,0)
No	36 (50,7)	108 (83,7)	144 (72,0)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)

$X^2 = 24,64$ $p = 0,0000007$ **OR: 5,00** **IC95% (2,586 - 9,669)**

Al comprobar la presencia de acidosis metabólica como factor de riesgo de ROP, esta relación es altamente significativa ($p < 0,01$). De los neonatos con ROP, el 45,1% padecían este cuadro y el 54,9% no lo presentaron; en el grupo control, el 25,6% presentaron acidosis metabólica durante su hospitalización y un 74,4% no padecían problemas de esta naturaleza. Se encontró un OR de 2,387 [IC95% (1,294 - 4,403)] (Tabla 11).

Tabla 11

ACIDOSIS METABÓLICA COMO FACTOR DE RIESGO DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO CON MUY BAJO PESO AL NACER

Acidosis metabólica	Grupo		Total
	Casos (Niños con ROP)	Controles (Niños sin ROP)	
Si	32 (45,1)	33 (25,6)	65 (32,5)
No	39 (54,9)	96 (74,4)	135 (67,5)
Total	71 (100,0)	129 (100,0)	200 (100,0)
$X^2 = 7,89$	$p = 0,0049730$	OR: 2,387	IC95% (1,294 - 4,403)

DISCUSIÓN

Como refieren A. Sola y L Chow²⁵, lamentablemente en muchas UCIN del mundo se desconocen las tasas de ROP por muchos motivos. Ante todo, si la mortalidad neonatal es alta; por lo tanto, la tasa de retinopatía será baja cuando se compara el total de casos con el número de ingresos.

La incidencia en nuestro estudio fue del 35,5%, frecuencias similares a las encontradas por Begué y col²⁶, quienes reportan una tasa de 29,2%, similar a la obtenida en otros estudios, que reportan una inci-

dencia entre el 25 y el 35%, y menor a la que publican otros trabajos entre el 40 y el 60%.

Rodríguez y col.⁷ encuentran una de las incidencias más bajas (13,2%). Esto, debido quizá al haberse incluido un cuantioso grupo de niños teniendo como edad gestacional a neonatos menores de 35 semanas. Cuando sólo tienen en cuenta a los niños con PN < 1500 gr la incidencia de ROP sube al 26,6%, cifra similar a la de otros estudios realizados en hospitales españoles, que oscilan entre el 26,2% y el 29,2%. En el estudio publicado por Borges y col.²⁷, se ha publicado una incidencia del 40,1% de la población examinada.

Las etapas de ROP más frecuentes observadas en el presente estudio correspondieron al grado I, situación similar a la descrita en otros seguimientos.^{18,22}

Rodríguez y col.⁷ encontraron en su estudio que de los 303 niños revisados presentaron ROP sólo el 13,2%. De ellos, 31 no alcanzaron el grado 3 plus y dejados a su evolución regresaron espontáneamente (77,5%) y 9 mostraron signos de progresión en el grado 3 plus (22,5%), requiriendo tratamiento. Grunauera y col.³⁰ analizaron a los recién nacidos con peso inferior a 1500 g al nacer (n=223) y se encontró una incidencia de ROP del 31% (estadio 1 del 14%; estadio 2 del 12%, y estadio 3 del 5%).

En el estudio de Sánchez Buenfil y col. observaron 630 nacimientos. De ellos 10,5% fueron prematuros, de los cuales 30 reunieron los criterios de inclusión; 18, del sexo masculino y 12 del femenino. Nueve de los pacientes estudiados tuvieron ROP (30%), cuatro ROP G I (13,3%), uno ROP G II (3,3%) y cuatro ROP G III (13,3%).³¹

Se ha considerado por A. Sola y L. Chow²⁵, el sexo masculino como uno de los cuatro principales factores de riesgo asociado a retinopatía, junto al uso de oxígeno, prematuridad y la raza blanca. El comportamiento según sexo en el presente estudio fue de predominio femenino, ya que de los recién nacidos pretérmino con retinopatía el 56,4% corres-

ponde al sexo femenino y el 43,6% al masculino; resultado que contrasta con los estudios de A. Sola y L. Chow²⁵ y con el estudio de Rodríguez y colaboradores⁷, quienes encontraron un predominio del sexo masculino de hasta un 63,6%. En el estudio de la Dra. García Fernández y col.³² se incluyeron a 33 recién nacidos del sexo masculino y 33 del femenino. Sin embargo, la presentación de la ROP fue mayor en los nacidos del sexo masculino (10 pacientes; 30,3% de incidencia). Hubo 6 casos entre las niñas (9% de incidencia).³² No obstante, Padmani y col.³¹ encontraron en su estudio, que no existe relación estadísticamente significativa entre el sexo y la incidencia de ROP.

Con respecto a la influencia de la edad gestacional al nacer, en nuestro estudio hallamos que el presentar una edad gestacional menor de 30 semanas incrementa en 4,47 la posibilidad de desarrollar ROP, coincidiendo con lo reportado en la literatura, según la cual la edad gestacional es uno de los factores de riesgo más importantes y la población de mayor riesgo la constituyen los infantes con 30 semanas o menos de edad gestacional, o con evolución complicada por diversos factores.^{7,8,22}

En el estudio realizado en el Instituto Especializado Materno Perinatal, Doig encuentra un promedio de peso del recién nacido de 1170 y edad gestacional de 30,2 semanas para el grupo de casos; y 1269 gr y 31,8 semanas, respectivamente, para el grupo control.²

Beguía y col. reportaron una edad gestacional media de $29,8 \pm 2,9$ semanas (24 - 39 semanas) y el peso medio al nacimiento de $1095,3 \pm 261,5$ g (390 - 1500 g). Cincuenta y dos recién nacidos (29,2%) desarrollaron una retinopatía, de los cuales 12 presentaron retinopatía del prematuro en estadio 3 y de ellos 10 (5,6%). La retinopatía del prematuro grave se presentó en 11 pacientes de menos de 30 semanas (91,7%) y en un único paciente de 30 semanas. Con relación al peso, nueve de los pacientes (75%) pesaron menos de 1000 g al nacer. Dentro del grupo de menos de 1501 g de peso, ningún paciente de más de 30 semanas o más de 1250 g presentó una retinopatía grave. En el análisis univariante, tanto la

edad gestacional como el peso, se asocian al desarrollo y la gravedad de la retinopatía. El riesgo de desarrollar retinopatía aumenta cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento (1,7 veces por cada semana de menor edad gestacional) y cuanto menor es el peso al nacimiento (1,4 veces por cada 100 g menos de peso al nacimiento).²⁶

En lo referente a la asociación de retinopatía y peso al nacer, el grupo de casos que presenta un peso menor de 1000 gr corresponde al 43,7%; el estudio comprobó que un neonato con un peso menor de 1000 gr al nacer, tiene 7,56 veces más probabilidad de presentar ROP. De acuerdo a los parámetros internacionales, el nivel de incidencia de la retinopatía está inversamente relacionado con el bajo peso al nacer.^{26,32}

En la revisión bibliográfica encontramos que en el estudio de Flores Nava y col.³⁴ de las características de ambas poblaciones de estudio, el peso y la edad gestacional no tuvieron diferencias significativas en la aparición de ROP (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). Datos que contrastan con los resultados encontrados en nuestro estudio.

Con respecto al estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de ROP, uno de los más estudiados y que aún su influencia es controversial, es el uso de oxígeno y el tiempo de exposición al mismo. Diversos autores han estudiado la influencia del oxígeno con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad, la cual parece tener una relación paradójica, puesto que el oxígeno ha sido identificado desde los primeros estudios como el principal factor de riesgo, cuyo manejo inadecuado ha sido señalado como el principal incidente que desencadenó las epidemias de la enfermedad durante los años 1940 - 1950. No obstante la optimización del uso de oxígeno, la retinopatía persiste y los numerosos estudios realizados aún no permiten esclarecer la relación entre exposición, duración y concentración de oxígeno con la aparición de retinopatía. En el presente estudio se investigó la administración de oxígeno y la

duración de la oxigenoterapia como factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía. Con respecto a esto, los resultados revelaron que se administró oxígeno en la mayoría de los pacientes; asimismo se observó que mientras mayor fue la duración del tratamiento con oxígeno, más alta fue la proporción de pacientes que desarrollaron retinopatía de la prematuridad; así tenemos que aquellos pacientes que recibieron oxigenoterapia > de 15 días tienen 4,54 mayor probabilidad de desarrollar ROP. Esto coincide con otros estudios: en el de Rodríguez y col., en el análisis bivariante de los factores de riesgo con variables cuantitativas existían diferencias significativas entre el grupo que presentó ROP y el grupo sin ROP para el peso al nacer y días de oxigenoterapia ($p < 0,05$), encontrándose además que el uso de ventilador mecánico incrementa 4,81 veces el riesgo de presentar retinopatía de la prematuridad frente a aquellos que no lo emplearon.⁷

Asimismo, en el estudio de Flores Nava y col. durante el período de estudio nacieron 352 prematuros con peso menor de 1 500 g. Todos los pacientes fueron sometidos a oxígeno en diferentes modalidades, en las que requirieron ventilación mecánica sin encontrar diferencias estadísticas entre ambos grupos; no se encontró el empleo de oxígeno como factor de riesgo para el desarrollo de ROP.²⁴

En la serie del estudio de Beguéa y col. la utilización prolongada de oxígeno no se asoció a retinopatía cuando se incluyó en el análisis multivariante.²⁶

De los otros factores de riesgo analizados, se determinó que la presencia de síndrome de distrés respiratorio en el recién nacido aumenta en 6.0 la posibilidad de desarrollar ROP, comparándola con aquellos neonatos que no padecen este síndrome. Esto estaría en relación con los niveles de hipoxemia y necesidad de oxigenoterapia que requeriría para su tratamiento. De acuerdo a Cambas et al.³⁵, la presencia de SDR incrementa en 1,38 el riesgo de padecer ROP. En el estudio de la Dra. Vásquez³⁶ se concluye que la presencia de SDR incrementa hasta en un 4.86

veces más la posibilidad de padecer ROP. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas.^{25,37}

Por otro lado, Askie y col., en un estudio multicéntrico, del que participaron una revisión del Grupo Cochrane, establecen que la oxigenoterapia sin restricciones y sin monitorizaciones tiene efectos perjudiciales potenciales, sin beneficios claros.³⁸

Diversos informes clínicos han encontrado asociación entre la sepsis a *Candida*, con una proporción significativa mayor de ROP grave en el prematuro.³⁹⁻⁴¹ En este estudio verificamos que la presencia de sepsis neonatal aumenta en 13,739 veces la posibilidad de presentar ROP, que aquellos que no tienen este problema. A pesar que en ningún hemocultivo se aisló *Candida* se ha propuesto un efecto endotóxico sobre la retina por sepsis en el estudio de Grupta y cols.⁴³ Además, la hipotensión y fluctuación de SatO_2 , situaciones que condiciona la presencia de sepsis, pueden afectar la perfusión retinal y llevarla a isquemia³¹. Resultado que coincide con todas las series de casos y estudios retrospectivos señalados en la literatura.^{25, 26, 29, 34}

Así, en el estudio de García Fernández y col.⁵², la sepsis aportó el mayor porcentaje de riesgo para ROP y le siguieron las dificultades respiratorias. En el estudio de Rodríguez y col.⁷, el análisis bivariante de los factores de riesgo con variables cualitativas hubo asociación significativa del grupo con ROP con sepsis respecto al grupo sin ROP ($p < 0,05$).^{35,7}

Según el estudio de Borges Fortes, de los 203 pacientes con ROP el 87% tenía diagnóstico de sepsis neonatal, encontrándose una asociación altamente significativa.²⁷

La presencia de anemia con necesidad de transfusión de paquete globular fue otro de los factores con significancias estadística, como ha sido reportado en otras series, por lo que se ha sugerido evitar, en lo posible, su uso. De tal forma que la presencia de anemia con necesidad de transfusión sanguínea incrementa en 6,15 veces la posibilidad de

presentar ROP, que aquellos que no la tienen. Esto se explica, ya que la transfusión de eritrocitos puede jugar cierto papel en la génesis de la ROP y que el hierro libre, no unido a transferrina aumenta de manera significativa después de la transfusión y permanece en la forma ferro-sa por una baja actividad de la ferroxidasa y por una reducción del hierro férrico por el ácido ascórbico; el hierro libre puede catalizar la generación de radicales libres de oxígeno que pueden ser responsables del daño a la retina e incluso de daño al pulmón.³⁶ En contraste, Gupta Ved et al no encuentran una diferencia significativa.⁴³ Otros estudios, como el de Borges Fortes, encuentran que el riesgo de desarrollar ROP se incrementa con la necesidad de usar transfusión de paquete globular y que esta asociación se duplica con el aumento del número de transfusiones con un $p < 0,01$ para estas variables.²⁷

De los otros factores de riesgo analizados, se determinó que la presencia de apnea neonatal aumenta en 5,00 la posibilidad de desarrollar ROP. Esto se explica ya que al presentar apnea neonatal se está expuesto a un estado de hipoxia, período durante el cual se acumularían radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actuarían en el tejido retinal una vez reinstauradas la oxigenación y la perfusión. La relación entre episodios recurrentes de apnea y retinopatía ha sido reportada por diferentes investigadores.^{7, 26-27} Por tanto, el apropiado manejo de los episodios de apnea puede reducir la incidencia de retinopatía de la prematuridad.

En cuanto a la acidosis metabólica, se encontró un aumento de 2,387 veces la posibilidad de desarrollar ROP, comparándola con aquellos que no cursan con este problema médico.^{25, 26, 29, 34}

Flores Nava y col., en el análisis comparativo de su estudio, las variables con diferencia significativa y que, por tanto, se pueden considerar como factores de riesgo, fueron: transfusión de concentrado eritrocitario, nutrición parenteral, sepsis y acidosis metabólica. Resultados similares a los encontrados en nuestro trabajo.³⁴

En el estudio de Begué y col.²⁶, sobre los factores de riesgo para ROP, en el análisis univariante se ha encontrado asociación con menor peso, menor edad gestacional, sexo masculino, administración de surfactante y administración de oxígeno durante más de 15 días. Todas ellas, con una significancia estadística con un $p < 0,05$.²⁶

El efecto protector de la administración prenatal de corticoides y el uso de surfactante pulmonar en la incidencia y severidad de ROP ha sido postulado en numerosos estudios. Una reducción significativa en la severidad de la enfermedad fue encontrado en modelos animales; no obstante, el rol de estos en el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad sigue siendo controversial.⁴⁴⁻⁴⁵ En nuestro estudio, los resultados obtenidos coinciden con lo reportado anteriormente, pues se encontró que el uso prenatal de corticoide actúa como factor protector para ROP, con un OR de 0,368.

El surfactante pulmonar exógeno mejora las condiciones ventilatorias del prematuro, cuyo surfactante no consigue impedir la atelectasia alveolar. Algunos estudios han encontrado una disminución en la incidencia del ROP.⁴⁶ Repka et al. mostró un descenso de la incidencia de ROP después del uso profiláctico de surfactante, comparado con el grupo control.⁴⁷ En contraste, existen otros estudios que encontraron que el uso de surfactante constituye un factor de riesgo, tal como lo describe Lee y col.⁴⁴ en su estudio, obteniendo un OR 2,37. En nuestra investigación llegamos a la conclusión de que el uso de surfactante es un factor protector, con un OR de 0,903, pero con un p de 0,73 (no existe significancia estadística).

La etiología de la retinopatía del prematuro es todavía desconocida, y se cree que es de origen multifactorial, siendo la inmadurez el factor de riesgo más importante en todos los estudios, al igual que en el nuestro (los prematuros de menos de 30 semanas representan el 73,2% y los de menos de 1000 g el 43,7 % de la población con retinopatía del prematuro). De hecho, en nuestro estudio, en el análisis multi-

variante, la edad gestacional junto al peso al nacer mantuvieron la significación estadística reforzando la importancia de la inmadurez.

Los criterios de cribado deben ser revisados en forma periódica, acomodándose a los cambios que sucedan en la epidemiología de la enfermedad o en los posibles tratamientos preventivos que se pueden desarrollar.

Hay que recordar que el control oftalmológico de estos pacientes no se debe limitar al diagnóstico y seguimiento de la retinopatía hasta que regrese o hasta que se indique tratamiento con láser. Debemos controlar a estos niños durante los primeros años de vida por la mayor incidencia de defectos de refracción y estrabismo.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo estadísticamente significativos asociados al desarrollo de retinopatía de la prematuridad en recién nacidos con muy bajo peso al nacer en el Hospital Belén, de Trujillo, en el período 2005 - 2009, fueron: peso al nacer menor de 1000 gr.; edad gestacional menor de 30 semanas; oxigenoterapia mayor a 15 días; apnea neonatal; sepsis neonatal; anemia con necesidad de transfusión; síndrome de dificultad respiratoria y acidosis metabólica.

RECOMENDACIONES

Se debe realizar y publicar más estudios similares en otros hospitales de nuestra localidad y en nuestro país, con diseño preferentemente prospectivo, incluyendo otros factores de riesgo, de tal manera que se determine la influencia de estos factores y las consecuencias en el período neonatal, permitiéndonos así conocer mejor nuestra realidad, brindar un manejo protocolizado y obtener resultados comparables a nivel internacional con bajos índices de morbilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trelles J. Prematuridad y bajo peso al nacer: Experiencia en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Ginecología y Obstetricia*, 1995; 41 (2): 56-61.
2. Doig TJ, Chafloque CA, Valderrama RP, Valderrama TR, Vega VR, Vela BP, et. al. Incidencia de retinopatía de la prematuridad y su evolución en niños sobrevivientes de muy bajo peso al nacer egresados del Instituto Especializado Materno Perinatal de Lima. *Rev Per Pediatr* 2007; 2: 60-62.
3. Alex R. Kemper, David K. Wallace and Graham E. Quinn. Systematic review of digital imaging screening strategies for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2008; 122: 825-830.
4. Mordechai Shohat, Salomon H. Reisner, R. Krikler, Ilana Nissenkorn, Yuval Yassur and Isac Ben-Sira. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983; 72: 159-163.
5. Karen L. Kamholz, Cynthia H. Cole, James E. Gray and John A. F. Zupancic. Cost-effectiveness of early treatment for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2009; 123: 262-269.
6. Segura GS, Nayeli CM, Heredia RE. Incidencia de retinopatía en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2008; 75 (3): 107-109.
7. Rodríguez FJ, Cañizares JM. Despistaje de la retinopatía del prematuro. Nuestra experiencia sobre los límites de peso al nacer, edad gestacional y otros factores de riesgo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 275-280.
8. Lavalle A, Flores G, Solares M, Pérez BM. Factores de riesgo asociados a retinopatía del prematuro. *Revista Mexicana de Pediatría*; 2005; 72 (5): 221-225.
9. Blanco Teijeiro MJ. Retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 129-130.
10. Neely KA, Gardner TW. Ocular neovascularization: clarifying complex interactions. *Am J Pathol*. 1998; 153: 665-670.
11. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et. al. Postnatal serum insulinlike growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-1020.
12. Villegas Becerril E, Fernández Molina F, González R, Gallardo Galera JM. Valores de IGF-I séricos en la ROP. Buscando nuevas indicaciones para su screening. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 233-238.

13. Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998; 153: 1249-1256.
14. Jakeman LB, Armanini M, Phillips HS, Ferrara N. Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology* 1993; 133: 848-859.
15. Mc Colm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004; 10: 512-520.
16. Villegas BE, González FR, Perula TL, Gallardo GJ. IGF-I, VEGF Y BFGF, como factores pronósticos de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 641-646.
17. García RJ. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia una relación cambiante. *Pediatrics* 2005; 62 (1): 48-63.
18. Bancalari MA, González R, Vásquez C, Pradenas K. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev chil pediatr* 2000; 71 (2): 114-121.
19. De la Fuentes Torres V, Ortiz GE, Bustos ZM, Brechtell BM. Retinopatía de la prematuridad: determinación de algunos factores de riesgo. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea Gonzalez*. 2001; 4 (4): 133-137.
20. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
21. Andújar Coba P; Mier Armas M; Coba MJ; Pérez Torga JE. Factores predisponentes de la retinopatía de la prematuridad en el municipio Playa. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2009; 22-32.
22. Oliveros M. Chirinos J. Prematuridad: epidemiología, morbilidad y mortalidad perinatal. Pronóstico y desarrollo a largo plazo. *Rev Per Ginecol Obstet* 2008; 54: 7-10.
23. Mazzi G. Síndrome de dificultad respiratoria del Recién Nacido (SDR). *Rev Sec Bol Ped* 1995; 34 (2): 68-74.
24. Sánchez Ramírez C, Torres Torretti J. Surfactante pulmonar. *Rev Ped Elec* 2004; 1 (1): 41-50.
25. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopatía de la prematuridad y oxigenoterapia: una relación cambiante. *Anales de Pediatría*. Barcelona, España. 2005; 62 (1): 48-63.

26. Beguéa NM y Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *Anales de Pediatría* 2003; 58 (2): 156-61.
27. Borges Fortes, J; Unchalo E, Borba Valiatti, F; Batista dos Santos, PG and Soibelman PR. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 June; 248(6): 893-900.
28. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheet behind each crystalline lens. Preliminary report. *Am.J.Ophthalmol* 1942; 25: 203-204.
29. Prendiville A, Schulenburg WE. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1988; 63: 522-7.
30. Grunauera N, Iriondo Sanza M, Serra Castanerab A, Krauel Vidala J. y Jiménez González R. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *Anales de Pediatría* 2003; 58 (5):471-7.
31. Sánchez Buenfil, E; Zapata Ceballos, G; Escamilla Sosa, M. Retinopatía en el prematuro menor a 1500 g expuesto a concentraciones altas de oxígeno suplementario. Incidencia en Yucatán. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 2008; 81: 601-616.
32. García Fernández, MF; Fernández Ragi, M; Rodríguez Rivero, M; Pérez Moreno, E. Incidencia de la retinopatía de la prematuridad. Hospital General Docente «Iván Portuondo», San Antonio de los Baños (Provincia Habana). *Rev. Cubana Pediatr*. 2007; 79 (2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol79_02_07/ped01207.pdf
33. Padmani K; Jyotsna M; Linda A y Wilfried K. Retinopathy of prematurity and risk factors; a prospective cohort. *BMC Pediatrics* 2005, 5: 18.
34. Flores Nava, G; Barrera Vázquez, CN; De la Fuente Torres, MA; Torres Narváez, P. Retinopatía del prematuro. Determinación de algunos factores de riesgo *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* 2009; 66: 425-430.
35. Cambas DB, Petaud GD y Repiso GS. Retinopatía del prematuro. Incidencia y factores de riesgo en la ciudad de Corrientes. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2004, 23 (1): 23-28.
36. Vásquez V. Factores de riesgo de ROP en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. *Rev. Cubana Pediatr*. 2008; 79 (2).
37. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989 – 1997. *Pediatrics* 1999; 104(3): e26.

38. Askie LM, Henderson DJ. Exposición al oxígeno restringida versus liberal para la prevención de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 16 de Julio 2011 [fecha de acceso 2 de octubre 2012] URL disponible en: <http://www.updatesoftware.com/abstracts/ES/AB001077-ES.htm>
39. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654-657.
40. Noyola DE, Bohra L, Paysee EA, Fernández M, Coats DK. Association of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ophthalmology* 2011; 109: 80-4.
41. Tadesse M, Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and retinopathy of prematurity. *Boil Neonato* 2012; 81: 86-90.
42. Legrá Nápoles, Seydel; Ríos Araújo, Bárbara; Dueñas Romeo, Beatriz; López Fernández, Raúl; Gutiérrez Escobar, Miriam; Lugones Sánchez, Julieta. Caracterización de la retinopatía de la prematuridad en neonatos con factores de riesgo. 2011; 9 (6): 13-21.
43. Gupta Ved P, Dhaliwal Pret y et al. Retinopathy of prematurity - Risk Factors. *The Journal Indian of Pediatrics*. 2004; 71 (10): 887-892.
44. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, et al. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006, 117: 1503-10.
45. Higgins R, Mendelsohn A, Defeo M. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol* 1998; 116(5): 601-5.
46. Pannefather PM, Tin W, Clarke MP, Fritz S, and Strong NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol*. 1998 May; 80(5): 420-4.
47. Repka MX, Hudak ML. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 99: 531-6.