

## Gasometría arterial y retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer.

### *Arterial blood gas and retinopathy in very low birth weight premature infants.*

Martina Rosaria Huamán-Rodríguez <sup>1,a</sup>, Francisca Elena Zavaleta-Gutierrez <sup>2,a</sup>, Jorge Luis Tapia-Zerpa <sup>1,a</sup>, Víctor Andrés Sánchez-Reyna <sup>1,a</sup>, Edi William Aguilar-Urbina <sup>1,b</sup>.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si las alteraciones de la gasometría arterial están asociadas a retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer. **Métodos:** Estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal, diseño casos y controles. Se revisaron historias clínicas de prematuros nacidos en el Hospital Belén de Trujillo (2013-2017). La asociación entre cada alteración de la gasometría arterial y la retinopatía se evaluó con el test chi-cuadrado y para el ajuste al efecto de las restantes alteraciones, se usó el análisis multivariado de regresión logística. **Resultados:** : Fueron 49 casos y 147 controles. La hiperoxemia, la edad gestacional < 28 semanas, el peso al nacer < 1 000 gramos, la reanimación, la intubación, el Apgar < 7 al minuto y la ventilación mecánica estuvieron asociados a ROP (p<0,05). El nacimiento vía cesárea fue un factor protector de ROP (p<0,05). En el análisis multivariado, el único coeficiente significativo asociado a ROP fue la edad gestacional < 28 semanas con OR= 7,34. **Conclusión:** La hiperoxemia es la alteración gasométrica asociada a ROP, pero el factor que influye significativamente en la estimación de esta enfermedad es la edad gestacional < 28 semanas, la cual incrementa 7,34 veces el riesgo.

**Palabras Clave:** Retinopatía de la prematuridad, pretérmino, hiperoxia, hipoxia, acidosis. (Fuente: DeCS BIREME).

#### SUMMARY

**Objective:** To determine if arterial blood gas alterations are associated with retinopathy in very low birth weight premature infants. **Methods:** Observational, analytical, retrospective and longitudinal study, design of cases and controls. Medical records of premature infants born at the Hospital Belén de Trujillo (2013-2017) were reviewed. The association between each alteration in arterial blood gas and ROP was evaluated with the chi-square test and multivariate logistic regression analysis was used to adjust for the effect of the remaining alterations. **Results:** There were 49 cases and 147 controls. Hyperoxemia, gestational age <28 weeks, birth weight <1 000 grams, resuscitation, intubation, apgar <7 at minute, and mechanical ventilation were associated with ROP (p <0,05). Cesarean delivery was a protective factor for ROP (p <0,05). In the multivariate analysis, the only significant coefficient associated with ROP was gestational age <28 weeks with OR = 7,34. **Conclusion:** Hyperoxemia is the gasometric alteration associated with ROP, but the factor that significantly influences the estimation of ROP is gestational age <28 weeks, which increases the risk 7,34 times.

**Key words:** Retinopathy of Prematurity, preterm infant, hyperoxia, hypoxia, acidosis. (Source: MeSH).

- <sup>1</sup> Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.  
<sup>2</sup> Hospital Belén de Trujillo. La Libertad, Perú.  
<sup>a</sup> Médico especialista en Pediatría y Neonatología, magister.  
<sup>b</sup> Médico especialista en Medicina Interna e Infectología.

**Correspondencia:** Martina Rosaria Huamán Rodríguez.

✉ mhuanan@unitru.edu.pe

**Recibido:** 25/03/2023

**Aceptado:** 25/04/2023

**Citar como:** Huamán-Rodríguez M, Zavaleta-Gutierrez F, Tapia-Zerpa J, Sánchez-Reyna V, Aguilar-Urbina E. Gasometría arterial y retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer. Rev méd Trujillo.2023;18(2):029-34.

**doi:** <https://doi.org/10.17268/rmt.2023.v18i2.5106>



© 2023. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.  
Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está  
bajo una licencia internacional Creative Commons  
Atribución-No Comercial 4.0.

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente a prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN) y puede producir baja visión y ceguera [1-4]. La incidencia de ROP oscila entre 20 y 35 %, alcanzando hasta 90% en los recién nacidos de peso menor a 750 g [2,5,6].

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ROP son la edad gestacional menor a 30 semanas y el muy bajo peso al nacer (MBPN: peso menor a 1500 g); sin embargo, condiciones como: la pobre ganancia de peso, la alta fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), la hipoxia, el síndrome de distres respiratorio, el embarazo gemelar, la anemia, la transfusión sanguínea, las infecciones y la hemorragia intraventricular, también están asociadas a la etiopatogenia del ROP [1,7].

La oxigenoterapia es uno de los factores más estudiado en el desarrollo del ROP y existe evidencia que la administración de elevadas concentraciones de oxígeno favorece el desarrollo de esta enfermedad (3,8). Así lo demuestran las observaciones de Cambell y los estudios de Michaelson, Ashton y Patz, donde se muestra que la alta concentración de oxígeno al nacer, daña los capilares retinianos frágiles, recién formados, causando obstrucción de vasos [4,5,9]. Incluso el aire ambiental puede conducir a hiperoxia, comparado con el ambiente intrauterino donde la presión promedio de oxígeno es menor que 50 mmHg.

La patogenia del ROP involucra dos fases secuenciales: La primera fase (vaso-obliterante) puede ser activada por la hiperoxia en el período postnatal inmediato; el alto nivel de oxígeno suprime el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y da como resultado el cese del crecimiento normal de los vasos y la regresión de los vasos existentes. La segunda fase ocurre cuando las áreas de la retina en desarrollo se vuelven relativamente hipóxicas, lo que estimula la liberación de VEGF y la neovascularización, una de las características del ROP severo [10,11].

Con la técnica transcutánea de monitoreo continuo de la oxigenación, la asociación de oxigenación y retinopatía es más evidente, encontrándose una asociación entre ROP y exposición a altos niveles de presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg). Saturaciones de oxígeno mayores a 93% se correlacionan con PaO<sub>2</sub> de 107.3+59.3% mmHg [12].

Entre los factores de riesgo para ROP menos investigados, se mencionan a la hipoxemia y la apnea. Ambos condicionan un estado de hipoxia durante el cual se acumulan radicales libres potencialmente tóxicos que actúan en el tejido retinal una vez instaurada la oxigenación y la reperusión [3,13]. El estrés oxidativo, inducido por la hipoxia, juega un papel crucial en la patogénesis del ROP. La condición hipóxica de la retina desencadena la proliferación anormal de vasos y conduce a la neovascularización [14].

La hipercapnia también ha sido relacionada con el desarrollo del ROP y su acción podría deberse a un efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos que permite la exposición de la retina a la acción del oxígeno. Charles et al. al encontrar asociación entre pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg y fibroplasia retrolental, asumieron que la hipercapnia podría abolir la vasoconstricción retinal protectora y permitir el libre flujo de sangre hiperóxica potencialmente tóxica para el tejido retinal [3,14,15].

La acidosis también ha sido considerada un factor asociado al desarrollo del ROP, puesto que su rol en la regulación del flujo sanguíneo retinal, aún no está bien establecido, pudiendo afectar a la retina inmadura y favorecer el desarrollo de retinopatía. En animales de experimentación se ha demostrado, que la acidosis metabólica determina una marcada neovascularización semejante a la descrita en la ROP [3,16].

La mejora en los cuidados neonatales ha incrementado el rango de supervivencia de los prematuros y, consecuentemente, la incidencia de ROP; sin embargo, los mecanismos patogénicos de esta enfermedad permanecen pobremente entendidos [4]. Por consiguiente, el ROP continúa siendo una patología que amenaza la visión, requiriendo vigilancia e intervención temprana para prevenir la progresión a alteraciones visuales adversas o ceguera.

La población en riesgo de desarrollar ROP es alta y los estudios que asocian dicha patología con las alteraciones gasométricas como la hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnia y acidosis, son escasos; por lo tanto, el presente estudio pretende determinar si tales alteraciones están asociadas con la ROP en prematuros de muy bajo peso al nacer

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal, tipo casos y controles. La población estuvo conformada por todos los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer atendidos en el hospital Belén de Trujillo en el período entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017. Se seleccionaron a 439 prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y con registro de evaluación oftalmológica según protocolo ROP (17). Se excluyeron a los recién nacidos con diagnóstico de malformaciones congénitas, cromosopatías, shock séptico, cardiopatía congénita cianótica, fallecidos durante el período de estudio o con historia clínica incompleta. El tamaño de muestra se determinó empleando la fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles, con un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80%. Mediante muestreo aleatorio simple y empleando el programa IBM SPSS Statistics 24, se seleccionaron 2 grupos de recién nacidos prematuros: con ROP (Casos): 49 y sin ROP (Controles): 147. En cada uno de los grupos se evaluó la presencia o ausencia de las alteraciones de la gasometría arterial (hiperoxemia, hipoxemia, hipercapnia y acidosis) en las primeras 24 horas de vida. Los datos recolectados fueron registrados en una base de datos, procesados y presentados en tablas de frecuencias bidimensionales. La asociación entre cada alteración de la gasometría arterial y la ROP fue evaluada empleando el test Chi-cuadrado de independencia de criterios. También se evaluó la asociación de otros factores asociados a la gasometría arterial con la ROP. La evaluación de la asociación entre la alteración de la gasometría arterial y la ROP en prematuros de MBPN, ajustada al efecto de otros factores asociados a la gasometría arterial, se realizó empleando el análisis multivariado de regresión logística, incluyendo todos los factores con significancia estadística en el análisis bivariado. Se reportó el OR y su correspondiente intervalo confidencial del 95%. Las pruebas se realizaron con el 5% de significancia, aceptándose su relación si  $p < 0.05$

**Aspectos Éticos:** La presente investigación se realizó conforme al artículo 15° de la ley general de salud (Ley N° 268420), al principio 11 de derechos humanos y también se consideró el anexo N° 18 del CIOMS. También se reservó la

información relacionada a los datos de la historia clínica de cada participante. Se conto con el permiso del comité de investigación y ética del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo

### RESULTADOS

Con respecto a las alteraciones de la gasometría arterial en prematuros de MBPN con y sin ROP se evidenció que la hiperoxemia estuvo presente en el 57.1 % de los prematuros de MBPN con ROP y en el 40.8% de los prematuros de MBPN sin ROP con diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de prematuros de muy bajo peso al nacer, según retinopatía y alteraciones de la gasometría arterial.

Alteraciones de la Gaseometría arterial	Retinopatía del prematuro				Prueba
	Presencia		Ausencia		
	N°	%	N°	%	
<b>Hipoxemia</b>					
Presencia	4	8.2	15	10.2	$\chi^2 = 0.17$ p=0.676
Ausencia	45	91.8	132	89.8	
<b>Hiperoxemia</b>					
Presencia	28	57.1	60	40.8	$\chi^2 = 3.96$ p=0.047
Ausencia	21	42.9	87	59.2	
<b>Hipercapnia</b>					
Presencia	8	16.3	24	16.3	$\chi^2 = 0.00$ p=1.000
Ausencia	41	83.7	123	83.7	
<b>Acidosis</b>					
Presencia	9	18.4	18	12.2	$\chi^2 = 1.16$ p=0.282
Ausencia	40	81.6	129	87.8	
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>147</b>	<b>100</b>	

$p > 0.05$  No existe diferencia estadística significativa.

$p < 0.05$  Existe diferencia estadística significativa.

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo.

Con respecto a los factores de riesgo asociados al ROP en prematuros de MBPN se encontró que la edad gestacional < 28 semanas, el peso al nacer < 1000 gramos, la reanimación cardiopulmonar, la intubación orotraqueal, el Apgar < 7 al minuto y el uso de ventilación mecánica presentaron diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Además, en el grupo de prematuros de MBPN que nacieron vía cesárea, el 38.8 % presentaron ROP y el 60.5 % no presentaron, con una diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de prematuros de muy bajo peso al nacer, según retinopatía y factores asociados a la gasometría arterial.

Factores asociados a la Gasometría arterial	Retinopatía del prematuro				Prueba
	Presencia		Ausencia		
	N°	%	N°	%	
<b>Prematuro extremo (Edad gestacional &lt; 28 sem)</b>					
Si	30	61.2	18	12.2	$\chi^2 = 47.68$ p= 0.00**
No	19	38.8	129	87.8	
<b>Extremadamente bajo peso al nacer (&lt; 1000 gramos)</b>					
Si	26	53.1	27	18.4	$\chi^2 = 22.42$ p= 0.000**
No	23	46.9	120	81.6	
<b>Parto cesárea</b>					
Si	19	38.8	89	60.5	$\chi^2 = 7.04$ p= 0.008**
No	30	61.2	58	39.5	
<b>RCP</b>					
Si	32	65.3	64	43.5	$\chi^2 = 6.97$ p= 0.008**
No	17	34.7	83	56.5	
<b>Intubación orotraqueal</b>					
Si	20	40.8	35	23.8	$\chi^2 = 5.27$ p= 0.022*
No	29	59.2	112	76.2	
<b>Uso de surfactante</b>					
Si	35	71.4	93	63.3	$\chi^2 = 1.08$ p= 0.299
No	14	28.6	54	36.7	
<b>Ventilación Mecánica</b>					
Si	28	57.1	53	36.1	$\chi^2 = 6.74$ p= 0.009**
No	21	42.9	94	63.9	
<b>Apgar 1 min &lt; 7</b>					
Si	39	79.6	89	60.5	$\chi^2 = 5.88$ p= 0.015*
No	10	20.4	58	39.5	
<b>Apgar 5 min &lt; 7</b>					
Si	11	22.4	31	21.1	$\chi^2 = 0.04$ p= 0.841
No	38	77.6	116	78.9	
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>147</b>	<b>100</b>	

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo.

Al someter simultáneamente los factores de riesgo, que resultaron significativos en el análisis bivariado, al modelo de regresión logística (análisis multivariado), se evidenció que la edad gestacional < 28 semanas presentó un coeficiente altamente significativo ( $p < 0.01$ ) con un odds ratio (OR= 7.34) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Análisis multivariado de factores de riesgo asociados a retinopatía en prematuros de muy bajo peso al nacer.

Factor de riesgo*	B	EE	Wald	p	OR	IC 95%
Hiperoxemia	0.695	0.392	3.138	0.076	2.00	0.93; 4.32
EG < 28 sem.	1.994	0.487	16.744	0.000	7.34	2.83; 19.1
Peso < 1000 g	0.439	0.480	0.836	0.360	1.55	2.83; 19.1
Cesárea	-0.413	0.398	1.075	0.300	0.66	0.60; 3.97
RCP	0.353	0.503	0.492	0.483	1.42	0.30; 1.45
Intubación orotraqueal	-0.495	0.598	0.686	0.408	0.61	0.19; 1.97
Ventilación mecánica	-0.066	0.478	0.019	0.889	0.94	0.37; 2.39
APGAR 1 min < 7	0.411	0.512	0.644	0.422	1.51	0.55; 4.11
Constante	-2.495	0.517	23.257	0.000	0.08	

Fuente: Archivo de Historias Clínicas del Hospital Belén de Trujillo.

\*: Considera a los factores significativos en el análisis bivariado

$p > 0.05$  No existe diferencia estadística significativa.

$p < 0.01$  Existe diferencia estadística altamente significativa

B: Coeficiente beta

EE: Error estándar

Wald: Prueba estadística paramétrica

## DISCUSIÓN

La ROP continúa siendo una causa de ceguera potencialmente prevenible a nivel mundial, pero su incidencia se ha incrementado en los últimos años [6]. Estudios internacionales han reportado un amplio rango de incidencia de ROP: en Noruega (10%), Australia (16%), Newslands (21.5%), India (27%), Singapur (29.2%), Finlandia (27.3%) Omán (34%) y Estados Unidos (47%) (2,7). En un estudio sueco, el ROP se presentó en el 73% de los recién nacidos con edad gestacional menor a 27 semanas; mientras que, en Noruega, el ROP se presentó en el 33% de los menores de 28 semanas [5].

En nuestro estudio hemos identificado 76 casos de ROP (17.3 %) de un total de 439 nacimientos prematuros de MBPN ocurridos durante un período de 5 años (2013 - 2017). Se ha evaluado la presencia de alteraciones de la gasometría arterial en prematuros de MBPN con ROP, observándose que la hiperoxemia estuvo presente en el 57.1 % de estos prematuros; sin embargo, la hipoxemia, hipercapnia y acidosis, estuvieron presentes en un porcentaje menor (8.2 %, 16.3% y 18.4% respectivamente) (Tabla 1).

La oxigenoterapia sigue siendo considerada la principal causa del ROP [3]. Un estudio de cohorte paralela realizado por Bancalari et al, [18] donde se usó el monitoreo transcutáneo de oxígeno, también encontró asociación entre ROP y exposición a presiones altas de oxígeno arterial ( $\geq 80$  mmHg) [12]. El prematuro no está preparado para el desarrollo de la vida extrauterina rica en oxígeno debido a un sistema de defensa antioxidante deteriorado. El estrés oxidativo, resultado de la generación de radicales libres de oxígeno después de la exposición a altas concentraciones de oxígeno, afecta simultáneamente a diferentes órganos y ha sido implicado en el desarrollo de enfermedades como ROP, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (NEC), hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV) [7]. Una  $PaO_2 \geq 80$  mmHg, además de prevenir la vascularización normal, daña los capilares retinianos recientemente desarrollados, produciéndose una atenuación en el crecimiento de los vasos y una constricción de los ya desarrollados. En consecuencia, se forman áreas avasculares en la retina [19].

Abrishami et al. [2] encontraron que no sólo la hiperoxia, sino también la hipoxia y el bajo nivel de  $SaO_2$  fueron factores predisponentes para desarrollar ROP; sin embargo, un estudio observacional de Kinsey donde se realizó un muestreo intermitente de gases en sangre, no encontró relación entre la  $PaO_2$  y la aparición de ROP, pero encontró que esta enfermedad estuvo asociada con la  $FiO_2$  y con el tiempo de exposición a ésta [20]. Cualquier perturbación en la oxigenación puede conducir a la progresión de varias enfermedades degenerativas de la retina, incluyendo la Retinopatía diabética, la Degeneración macular asociada a la edad y la ROP [21]. Nosotros hemos evaluado la presencia de las alteraciones de la gasometría arterial en los prematuros que no presentaron ROP y observamos que la hipoxemia, hiperoxemia, hipercapnia y acidosis estuvieron ausentes en la mayoría de ellos (91.8 %, 59.2 %, 83.7% y 87.8 % respectivamente) (Tabla 1).

El estrés oxidativo inducido por la hipoxia conduce a un daño retiniano irreversible [14]. Breves y repetidos episodios de hipoxia intermitente durante la hiperoxia en la vida temprana, impactan sobre los gases sanguíneos, la maduración retinal, los biomarcadores de la peroxidación lipídica y los genes mitocondriales relacionados con la

fosforilación oxidativa. Beharry et al [13]. comunicaron que modelos animales que usaron un período hipóxico más prolongado mostraron un mayor grado de neovascularización retiniana en comparación con la hiperoxia sola. Estudios en humanos han indicado que la prevención de la hipoxia e hiperoxia disminuyen la incidencia de ROP.

Al comparar las frecuencias de las alteraciones de la gasometría arterial apreciamos que la frecuencia relativa porcentual de la hipoxemia fue similar en el grupo de prematuros de MBPN con y sin ROP, 8.2% y 10.2% respectivamente, sin diferencia estadística significativa ( $p > 0.05$ ), permitiéndonos señalar que la hipoxemia no altera el riesgo del ROP. Sin embargo, en lo que se refiere a la hiperoxemia se distingue un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de prematuros de MBPN con ROP (57.1%) respecto al grupo sin ROP (40.8%), con diferencia estadística significativa ( $p < 0.05$ ), permitiendo señalar que la presencia de hiperoxemia en prematuros de MBPN incrementa el riesgo de ROP (Tabla 1).

Lajko et al. [22] mostraron en su estudio en ratones, que la exposición prolongada a altas concentraciones de oxígeno después del nacimiento, causó una forma agresiva de retinopatía proliferativa, caracterizada por una severa interrupción del desarrollo vascular normal, reemplazada por una lámina de angiogénesis intraretiniana desorganizada.

El estudio ELGAN evaluó el riesgo de ROP y encontró que niveles de  $PaO_2$  en el cuartil más alto para la edad gestacional durante los 2 a 3 primeros días de vida, duplicó el riesgo de ROP en zona I y de la enfermedad pre umbral / umbral. También reportó que niveles altos de dióxido de carbono y bajos de pH sanguíneo, incrementaron el riesgo para ROP [23]. La hipercapnia puede acompañar a la apnea y se ha demostrado que es un factor de riesgo para la ROP en ratas; y, aunque no se ha replicado en humanos, no se puede excluir la posibilidad de que la hipercapnia juega un papel en la ROP (24). Sin embargo, respecto a la hipercapnia, el riesgo de presentar ROP en ambos grupos de nuestro estudio fue el mismo, no encontrándose diferencia estadística significativa ( $p > 0.05$ ). Por lo tanto, la hipercapnia no incide en alterar el riesgo de ROP (Tabla 1).

Holmes et al. establecieron que en animales de experimentación (ratas), la acidosis metabólica produjo una marcada neovascularización prerretiniana, análoga a la ROP humana, condición que denominó "retinopatía inducida por acidosis metabólica" (MAIR) [3,16]. Los mecanismos por los cuales la acidosis puede afectar la retina inmadura que conduce a la ROP siguen siendo especulativos. La acidosis es un poderoso estímulo vasodilatador, y su papel en la regulación del flujo sanguíneo cerebral está bien descrito, pero su papel en la regulación del flujo sanguíneo retiniano no está establecido [25]. Con respecto a la acidosis, si bien es cierto existe un mayor porcentaje en el grupo de prematuros con ROP (18.4%) respecto al grupo sin ROP (12.2%), tampoco se encontró diferencia estadística significativa ( $p > 0.05$ ); es decir la acidosis no altera significativamente el riesgo de ROP (Tabla 1).

Diversas investigaciones han evaluado la participación de otros factores asociados al ROP. Shah et al. (26) reportaron que: el peso al nacer  $< 1000$  gramos, la edad gestacional  $< 30$  semanas, el Apgar al primer minuto, la HIV, la duración de la oxigenoterapia y la ventilación mecánica fueron factores de riesgo para ROP. De forma similar, Seiberth et al. reportaron que: el peso al nacer  $< 1500$  gramos, la menor edad

gestacional, la ventilación mecánica > a 7 días, la transfusión sanguínea y la administración de surfactante fueron factores de riesgo para ROP [6].

Nuestro estudio también evaluó la participación de otros factores asociados al ROP encontrando resultados similares a los publicados previamente: la edad gestacional < 28 semanas, el peso al nacer < 1000 gramos, la reanimación cardiopulmonar, la intubación orotraqueal, el apgar < 7 al minuto y el uso de ventilación mecánica estuvieron asociados a la presencia de ROP con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), por lo que dichos factores incrementan el riesgo de ROP en prematuros de MBPN (Tabla 2). La necesidad de RCP con intubación endotraqueal, el apgar < 7 al minuto y el uso de ventilación mecánica, condicionan a un estado de hipoxia durante el cual se acumulan radicales libres que son potencialmente tóxicos y que afectan el tejido retinal una vez instaurada la oxigenación y la reperfusión [3]. La hipoxia y la producción oxidativa son comunes en recién nacidos con apgar bajo. La hipoxia intermitente también es una consecuencia de la ventilación ineficaz de los recién nacidos intubados y ventilados mecánicamente [24].

Enomoto et al. encontraron que la edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la oxigenoterapia, la  $FiO_2$  y la duración de la presión positiva de la vía aérea, estuvieron asociadas significativamente con ROP severo en el análisis univariado; sin embargo, sólo el mayor tiempo de oxigenoterapia y la mayor  $FiO_2$  fueron factores de riesgo significativos para ROP severo en el análisis multivariado [27].

Yau et al. en una evaluación de 5 años en Hong Kong (2007 - 2012), aplicando un análisis multivariado, encontraron que la menor edad gestacional, el uso de surfactante, la ventilación mecánica invasiva y la alta  $FiO_2$  fueron factores de riesgo para ROP [28,29]. Mansouri et al. también encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la ventilación mecánica entre los grupos con y sin ROP [30].

Khalesi et al. evaluó a 60 RN con y sin ROP, encontrando que la edad gestacional, el Apgar al primer minuto, el peso al nacer y la oxigenoterapia fueron factores que afectaron la ocurrencia del ROP en prematuros; siendo el mayor peso y la mayor edad gestacional, factores protectores para ROP [28].

Con respecto al tipo de parto, el grupo de prematuros con MBPN nacidos vía cesárea presentaron ROP en menor porcentaje que el grupo que nació vía vaginal, con una diferencia estadística significativa, por lo que el parto vía cesárea es un factor protector y, por lo tanto, disminuye el riesgo de presentar ROP (Tabla 2).

Al someter simultáneamente los factores, que resultaron significativos en el análisis bivariado, al modelo de regresión logística (análisis multivariado), se observó que el único coeficiente significativo asociado a ROP fue la edad gestacional < 28 semanas con un odds ratio (OR= 7.34) e intervalos de confianza (2.83; 19.1); es decir, el factor que influye significativamente en la estimación de la ROP es la condición de ser extremadamente prematuro. Los otros factores no incidieron sustantivamente en la estimación de la ROP (tabla 3). La fuerte relación entre ROP y baja edad gestacional es lógica, sobre la base de la fisiopatología del ROP, pues un prerrequisito para ROP es la interrupción o el incompleto desarrollo de los vasos retinianos [4,5,7]. Prendiville y Shulenburg también usaron análisis de regresión logística para analizar los factores de riesgo para ROP, concluyendo que no sólo la menor edad gestacional, sino también la hiperoxia ( $PaO_2 > 12$  kPa ó 90 mmHg) y la

acidosis ( $pH < 7.2$ ), incrementaron el riesgo para ROP en menores de 1500 gramos. La progresión a enfermedad avanzada parece estar determinada por la gravedad del insulto temprano a la retina inmadura y menos influenciada por insultos prolongados o subsecuentes [25].

Diferencias de nuestros resultados con respecto a otros estudios pueden ser explicadas por factores como: población con características prenatales diferente, tecnología de la unidad, estructura genética y racial, modo del examen oftalmológico para diagnosticar ROP (no utilización rutinaria de la depresión escleral como recurso auxiliar) y la no detección de casos que desarrollaron ROP en etapa I y tuvieron regresión espontánea precoz.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, principalmente por ser un estudio retrospectivo y también porque los datos fueron obtenidos desde un único hospital de tercer nivel con un número limitado de recién nacidos que podría no ser representativa de otras unidades de nuestro país. Por otro lado, sólo se evaluaron a 196 prematuros, que representan el 44.6% de los nacimientos prematuros de MBPN que hubo durante ese período de estudio

## CONCLUSIONES

Sobre la base de los resultados se concluye que la hiperoxemia en prematuros de MBPN está asociada a la ROP. El único factor que influye significativamente en la estimación de la ROP es la edad gestacional < a 28 semanas, la cual incrementa 7.34 veces el riesgo de presentar ROP. El parto vía cesárea disminuye el riesgo de presentar ROP.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Alajbegovic J, Zvizdic D, Alimanovic E, Dodik I and Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arh* 2015; 69 (6): 409-413. <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.409-413>.
- [2] Abrishami M, Maemori G, Boskabadi H, Yaeghobi Z, Mafi S and Abrishami M. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity in Mashhad, Northeast Iran. *Iran Red Cres Med J* 2013; 15(3): 229-233. <https://doi.org/10.5812/ircmj.4513>
- [3] Bancalari A, González R, Vásquez C and Pradenas I. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev chil pediatr* 2000; 71(2): 114-121. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-4106200000200006>.
- [4] Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 2-20. <https://doi.org/10.1111/aos.12049>
- [5] Hellström A, Smith L and Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382: 1445-1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60178-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60178-6)
- [6] Bayat M, Pishva N, Attarzadeh A, Hosseini H, and Pourarian S. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity among Preterm Infants in Shiraz/Iran. *Iranian Journal of Pediatrics* 2010; 20 (3): 303-307. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3446051/>
- [7] Soriano Z, Waadallah S, Bataclan F, Montemayor C, Ganesh A, Al-Zuhaibi S, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. *Oman J Ophthalmol* 2017; 10(1): 26-32. [https://doi.org/10.4103/ojo.OJO\\_234\\_2014](https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_234_2014)
- [8] Owen L and Hartnett E. Current Concepts of Oxygen Management in Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (1): 94-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4074480/>
- [9] Hartnett E. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2015; 122 (1): 200-210. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.050>
- [10] Lee J, Mc Elrath T, Chen M, Wallace D, Allred A, Leviton A, et al. Pregnancy Disorders Appear to Modify the Risk for Retinopathy of Prematurity Associated with Neonatal Hyperoxemia and Bacteremia.

- J Matern Fetal Neonatal Med 2013 May; 26(8): 811–818. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.764407>
- [11] Chen J, Smith L. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007; 10(2):133–140. <https://doi.org/10.1007/s10456-007-9066-0>
- [12] Carlo W and Higgins R. Optimum oxygen therapy to prevent retinopathy of prematurity. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5 (5): 583–585. <https://doi.org/10.1586/eop.10.60>
- [13] Beharry K, Cai C, Sharma P, Bronshtein V, Valencia G, Lazzaro D, et al. Hydrogen Peroxide Accumulation in the Choroid During Intermittent Hypoxia Increases Risk of Severe Oxygen- Induced Retinopathy in Neonatal Rats. *IOVS* 2013; 54 (12): 7644-7657. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13040>
- [14] Li S, Jie Z and Lo A. Hypoxia-Induced Oxidative Stress in Ischemic Retinopathy. Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012: 1- 10. <https://doi.org/10.1155/2012/426769>
- [15] Bauer C, Widmayer S and Bancalari E. A Relationship between PaCO<sub>2</sub> and retrolental fibroplasia (RLF). *Pediatric Research* 1981; 15: 649-649. <https://doi.org/10.1203/00006450-198104001-01263>
- [16] Holmes J, Zhang S, Leske D and Lanier W. Metabolic Acidosis Induced Retinopathy in the Neonatal Rat. *IOVS* 1999, 40 (3): 804-809. PMID: 10067989.
- [17] MINSA. NTS N° 084-MINSA/DGSP.V.01. Norma Técnica de salud de atención del Recién nacido Pretérmino con Riesgo de Retinopatía del Prematuro. [Internet] 2011. (consultado en 2016). Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2824.pdf>
- [18] Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:1050–1054. <https://doi.org/10.1056/nejm199204163261603>
- [19] Lieg R, Hellström A and Smith L. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. *Eye and Brain* 2016;8: 91-102. <https://doi.org/10.2147/eb.s99038>
- [20] Kinsey V, Arnold H, Kalina R, et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977; 60:655–668. PMID: 578921.
- [21] Krishna R, Dutt A and Mitra A. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1): A Potential Target for Intervention in Ocular Neovascular Diseases. *Curr Drug Targets*. 2013; 14 (8): 919–935. <https://doi.org/10.2174/13894501113149990015>
- [22] Lajko M, Cardona H, Taylor J, Shah R, Farrow, Fawzi A. Hyperoxia-Induced Proliferative Retinopathy: Early Interruption of Retinal Vascular Development with Severe and Irreversible Neurovascular Disruption. *PLOS ONE* | November 18, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166886>
- [23] Hauspurg A, Allred E, Vanderveen D, Chen M, Bednarek F, Cole C, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. *Neonatology* 2011; 99:104–111. <https://doi.org/10.1159/000308454>
- [24] Di Fiore J, Bloom J, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu V, Walsh M and Martin R. A Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr*. 2010; 157 (1): 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.046>
- [25] Prendiville A and Schulenburg E. Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63, 522-527. <https://doi.org/10.1136%2Fadc.63.5.522>
- [26] Shah V, Yeo C, Ling Y, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(2):169-78. PMID: 15827664.
- [27] Enomoto H, Miki A, Matsumiya W, Honda S. Evaluation of Oxygen Supplementation Status as a Risk Factor Associated with the Development of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 2015; 234(3): 135- 138. <https://doi.org/10.1159/000433565>
- [28] Khalesi N, Shariat M, Fallahi M, Rostamian G. Evaluation of risk factors for retinopathy in preterm infant: a case-control study in a referral hospital in Iran. *Minerva Pediatr*. 2015 Jun; 67(3): 231-237. PMID: 25941129.
- [29] Yau GS, Lee JW, Tam VT, Yip S, Cheng E, Liu CC, Chu BC, Wong IY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May; 94(18): e867. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000867>
- [30] Mansouri M, Hemmatpour S, Sedighiani F, Ghamari M, Chavoshi D. Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Hospitalized Preterm Infants in Sanandaj, Iran. *Electronic Physician (ISSN: 2008-5842)*. 2016; 8 (9):2931-2934. <https://doi.org/10.19082/2931>