

Identificación de factores de riesgo asociados con la retinopatía del prematuro. Estudio descriptivo

Identification of risk factors associated with retinopathy of prematurity. Descriptive study

SANTANA HERNÁNDEZ A¹, CABRERA MARRERO B², RODRÍGUEZ MELIÁN LJ², REYES SUÁREZ D³, CASTELLANO SOLANES J², GONZÁLEZ AZPEITIA G³

RESUMEN

Introducción: La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa, que afecta a la retina en desarrollo. Constituye una de las primeras causas de ceguera infantil a nivel mundial. Son numerosos los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de ROP, pero aquellos que han mostrado una asociación más fuerte son el peso al nacer y la edad gestacional.

Objetivos: Identificar los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro. Establecer el número de casos de ROP en nuestra población entre los años 2007 y 2015.

Métodos: Se realizó un estudio de base poblacional, observacional, descriptivo, en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y peso inferior a 1500 g, en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria entre el 1 de enero 2007 y el 31 de diciembre de 2015.

Resultados: La muestra del estudio está formada por 683 prematuros menores de 32 semanas y de 1500 g, de los cuales 198 desarrollaron ROP (29%) y 65 (9,5%) una forma grave. La mediana de la edad gestacional fue de 29 semanas, la mediana del peso al nacer y a los 28 días, de 1115 g y 1490 g respectivamente. Las variables que mantuvieron asociación independiente con el resultado, fueron la edad gestacional (OR, por semana = 0,690; IC del 95%= 0,590; 0,807), el peso al nacer (OR por g = 0,997; IC del 95% = 0,995; 0,998) y el uso de oxígeno a los 28 días (OR = 2,438; IC del 95% = 1,415; 4,201).

Conclusiones: La incidencia de ROP fue de 29% y grave del 9,5%. Los factores que han demostrado una asociación independiente con el desarrollo de ROP fueron la edad gestacional, el peso al nacer y el uso de oxígeno a los 28 días.

Palabras clave. Retinopatía del prematuro, factores de riesgo, oxígeno, Peso al nacer, edad gestacional, prematuridad.

¹ Licenciado en Medicina. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

² Licenciado en Medicina. FEA Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria.

³ Doctor en Medicina. FEA Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria.

ABSTRACT

Introduction. Retinopathy of Prematurity (ROP) is a vasoproliferative disease, affecting the developing retina. It is one of the leading causes of childhood blindness worldwide. There are numerous risk factors associated with the development of ROP, but those which have shown a stronger association with are birth weight and gestational age.

Aims. To identify the risk factors associated with retinopathy of prematurity. To establish the number of ROP cases in our population between 2007 and 2015.

Methods. A population-based, observational, descriptive study was performed in infants less than 32 weeks gestation and weighing less than 1500 g in the Hospital Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria between January 1, 2007 and the December 31, 2015.

Results. The study sample consists of 683 premature infants less than 32 weeks and 1500 g, of which 198 developed ROP (29%) and 65 (9.5%) a severe form. The average gestational age was 29 weeks and the average birth weight and 28 days were 1115 g and 1490 g respectively. The variables maintained an independent association with the outcome were gestational age [OR, per week = 0.690, 95% CI= 0.590; 0.807], birth weight (OR per g = 0.997; 95% CI = 0.995; 0.988) and use of oxygen at 28 days (OR = 2.438; 95% CI = 1.415; 4.201).

Conclusions. The ROP incidence was 29% and severe 9.5%. The factors with independent association with the development of ROP were the gestational age, birth weight and use of oxygen at 28 days.

Key words: Retinopathy of prematurity. Risk factors. Oxygen. Birth weight. Gestational age. Prematurity.

INTRODUCCIÓN

La Retinopatía del Prematuro (ROP), inicialmente llamada fibroplasia retrolental (1), es una enfermedad vasoproliferativa, que afecta a la retina en desarrollo, de tal manera que se detiene el desarrollo normal de los vasos de la retina al interrumpirse el embarazo y desarrollo intrauterino prematuramente y, posteriormente se produce un crecimiento anómalo de los mismos (2).

El espectro de las secuelas oftalmológicas a nivel visual va desde la ausencia de repercusión visual, hasta la ceguera (3), constituyendo una de las primeras causas de ceguera infantil a nivel mundial (4).

La incidencia de ROP en la actualidad continúa siendo elevada, esto es debido a varios factores, entre ellos destacan los importantes avances tecnológicos dentro de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y las mejoras en el conocimiento y manejo de neonatólogos y oftalmólogos en la patología neonatal, lo que ha incrementado la supervivencia de prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (5,6).

La incidencia de ROP, varía enormemente entre los países (7). La mayoría de los estudios establecen una incidencia de ROP en países con altos ingresos en torno al 60%, en prematuros menores de 1500 g. En los países de ingresos medios, esta cifra es muy variable dependiendo de las tasas de natalidad y de la supervivencia de los prematuros (5).

Los factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo de ROP en la literatura son numerosos, sin embargo, aquellos que han mostrado una asociación más fuerte son, el peso al nacer y la edad gestacional (1).

Otros factores implicados son la administración de oxígeno suplementario, la sepsis (8), la anemia, la nutrición parenteral prolongada, la administración de surfactante pulmonar, las transfusiones sanguíneas, la administración de esteroides, la ventilación mecánica y la hemorragia intraventricular (9).

El papel del oxígeno en la patogénesis de la enfermedad, está claramente demostrado (10,11). Inicialmente, el ambiente hiperóxico provoca la detención de la vasculogénesis normal de la retina. Posteriormente, la hipoxia produce una proliferación alterada de los vasos de la retina.

CLASIFICACIÓN (12,13)

Estadíos evolutivos

Estadio 1. Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular.

Estadio 2. Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.

Estadio 3. Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.

Estadio 4. Desprendimiento de retina subtotal. Se subdivide en 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida.

Estadio 5. Desprendimiento de retina total.

Localización

Zona 1. Es un círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre la papila y la fovea.

Zona 2. Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.

Zona 3. El espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2.

Extensión

Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios.

Enfermedad «plus» signo de gravedad que puede aparecer en cualquier estadio, e indica un cortocircuito vascular de alto flujo por shunts arteriovenosos activos y se caracteriza por la dilatación y tortuosidad de los vasos y/o rigidez pupilar.

Los criterios de inicio de tratamiento son:

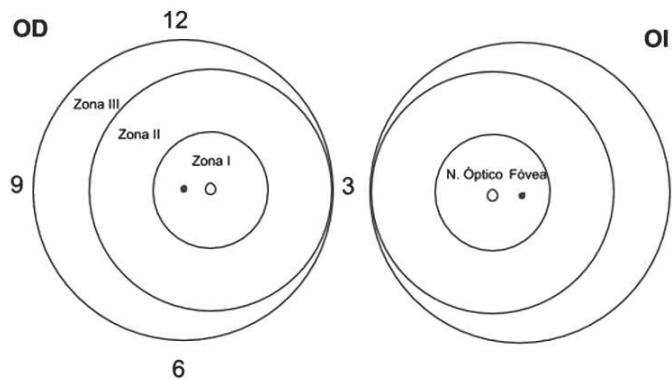
Enfermedad umbral: existencia de 5 sectores horarios contiguos u 8 acumulativos con un estadio 3 « en la zona 1 ó 2, en presencia de enfermedad plus

Enfermedad preumbral:

– Cualquier estadio con enfermedad plus en zona I

– Estadio 3 sin enfermedad plus en zona I.

– Estadio 2 ó 3 con enfermedad plus en zona II



JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta prevalencia de ROP a nivel mundial, incluyendo a países desarrollados, es necesario conocer el número de casos de ROP en nuestra población en los últimos años y establecer su tendencia, así como establecer los factores de riesgo asociados, con la finalidad de aproximar las guías de cribado a la situación actual de nuestro medio.

Fig.1: Esquema de la retina del ojo derecho (RE) y del ojo izquierdo (LE) que muestra las fronteras de las zonas y las horas de reloj utilizadas para describir la ubicación y el alcance de la retinopatía del prematuro (12).

OBJETIVOS

1. Estimar la incidencia de ROP en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Complejo Hospitalario Universitario Insular- Materno Infantil de Gran Canaria durante 8 años, en el período correspondiente entre el 1 de Enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2015.

2. Identificar los factores de riesgo asociados a la retinopatía del prematuro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio de base poblacional, observacional, descriptivo, en el que se revisaron de forma retrospectiva los datos clínicos y epidemiológicos de todos los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y peso inferior a 1500 g, ingresados en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria entre el 1 de enero 2007 y el 31 de diciembre de 2015. Durante este periodo nacieron 52320 neonatos, de los cuales 801 fueron menores de 32 semanas y

999 tuvieron un peso al nacer inferior a 1500 g. Se excluyeron 118 neonatos por no cumplir ambos criterios. Finalmente, la población de recién nacidos con peso al nacer inferior a 1500 g y EG menor de 32 semanas que se incluyeron en el estudio fue de 683 prematuros.

Las variables analizadas fueron: edad gestacional (EG, semanas), peso al nacer (PN, g), longitud al nacer (cm), perímetro cefálico (PC) al nacer (cm), APGAR (1m), peso a los 28 días, días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), FIO₂ mín (%), FIO₂ máx (%), Índice de Riesgo Clínico para Bebés (CRIB), parto múltiple, necesidad de reanimación al nacer, líquido amniótico teñido, cesárea, parto prematuro, adrenalina durante la reanimación, mascarilla de oxígeno durante la reanimación, intubación, masaje cardíaco, oxígeno durante la reanimación, administración de surfactante al nacimiento, administración de esteroides para Displasia Bronco Pulmonar (DBP), necesidad de tratamiento para ROP, sepsis tardía, oxígeno a los 28 días de vida, Presión Aérea Continua Positiva (CPAP) a los 28 días de vida, Ventilación Mecánica (VM) a los 28 días de vida, Nutrición Parenteral (NPT) a los 28 días de vida y leucomalacia.

El examen de fondo de ojo se realizó bajo midriasis farmacológica con colirios de fenilefrina al 2,5% y ciclopentolato al 0,5%. Se utilizó el oftalmoscopio binocular indirecto y la lente de 20D. El primer examen oftalmológico se realizó entre la 4.^a y la 6.^a semana de vida, con revisiones cada 1-2 semanas o más en función de los hallazgos encontrados, hasta la vascularización completa. Cada niño fue calificado con el grado máximo de retinopatía detectado según la Clasificación Internacional de la ROP (ICROP).

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes y las variables continuas como media y desviación estándar (DE) cuando los datos siguen una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico (IQR = 25-75 percentiles) cuando la distribución se aleja de la normalidad. Los porcentajes se compararon, según proceda, utilizando el estadígrafo Chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher, las me-

dias por el test-t, y las medianas por el test de Wilcoxon para datos independientes. Con el fin de identificar los factores que mantienen asociación independiente con la retinopatía, se realizó un análisis de regresión logística multivariante. Las variables que mostraron asociación significativa con la retinopatía en el análisis univariante se introdujeron en el análisis multivariante. A continuación, se realizó la selección de las variables basadas en el algoritmo completo de enumeración y en el Criterio de Información de Bayes (CIB). Los modelos fueron resumidos como coeficientes (SE), p-valores y odds-ratio, que fueron estimados por intervalos de confianza en el 95%. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Los datos se analizaron utilizando el paquete R, versión 3.3.1 (R Development Core Team, 2016) (14).

Fundamentos éticos

Para la realización del estudio se cursó la «Solicitud de Estudios de Investigación» por la Unidad Docente del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, recibiendo autorización para el manejo de datos de pacientes vinculados a este estudio.

RESULTADOS

De los 683 prematuros analizados, 198 desarrollaron ROP, siendo la incidencia total de ROP del 29%.

La incidencia de casos que presentaron ROP por año de estudio, establece la cifra máxima en 2014 (39,47%) y la mínima en 2008 (19,54%) (tabla 1).

La mediana de la edad gestacional fue de 29 semanas, y la del peso al nacer y a los 28 días de 1115 g y 1490 g respectivamente (tabla 2).

Al analizar las características de los prematuros que desarrollaron ROP en relación a los que no la desarrollaron observamos, diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional, el peso, la longitud y el PC al nacimiento, el precisar reanimación al nacimiento, el test de Apgar al minuto y el peso a los 28 días de vida ($p < 0,001$). Sin embargo, la distribución por sexo, la administración de esteroides para la maduración pulmonar y el

nacer por cesárea no fueron estadísticamente significativos (tabla 2).

Cuando analizamos la morbilidad de los neonatos al nacimiento y durante la estancia en la UCIN, el grupo que desarrolló ROP se caracterizó por precisar más intubación al nacer, necesitar más oxigenoterapia inicial y a los 28 días de vida, padecer más sepsis tardías, y requerir CPAP, ventilación mecánica y nutrición parenteral a los 28 días de vida que el grupo sin ROP, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 3).

De los 198 que desarrollaron ROP, 133 desarrollaron ROP leve y 65 grave (clasifi-

Tabla 1: Distribución grados ROP por año

		Grado ROP						Total	%
		0	1	2	3	4	5		
Año	2007	80	10	15	3	2	1	111	27,93
	2008	70	5	8	4	0	0	87	19,54
	2009	50	1	6	7	2	0	66	24,24
	2010	42	5	5	4	0	1	57	26,32
	2011	57	6	9	8	1	0	81	29,63
	2012	55	6	11	8	0	0	80	31,25
	2013	39	3	6	8	0	0	56	36,36
	2014	46	4	13	13	0	0	76	39,47
	2015	46	6	8	7	2	0	69	33,3

Tabla 2. Características de los recién nacidos

	Total N= 683	Retinopatía		p
		No	Sí	
		N= 485	N= 198	
Sexo, hombre/mujer, %	52,9 / 47,1	53,9 / 46,1	50,5 / 49,5	,417
Edad gestacional, semanas	29 (27; 30)	29 (28; 31)	27 (26; 28)	<,001
Peso al nacer, g	1.115 (900; 1280)	1.200 (1.010; 1.320)	890 (740; 1.058)	<,001
Longitud al nacer, cm	37 (35; 39)	38 (36; 40)	35 (32,5; 37)	<,001
PC al nacer, cm	26 (24; 27)	26,5 (25; 27,5)	24 (22,5; 25,4)	<,001
Esteroides prenatales	608 (91,4)	439 (93,4)	169 (86,7)	,005
APGAR, 1m	6 (5; 8)	7 (5; 8)	5 (4; 8)	<,001
Peso a los 28 días	1.490 ± 356	1.615 ± 304	1.197 ± 290	<,001
Reanimación al nacer	587 (85,9)	402 (82,9)	185 (93,4)	<,001
Cesárea	120 (17,6)	89 (18,4)	31 (15,7)	,401

Los datos son medias ± DE, medianas (RIQ) y frecuencias (%). **Abreviaturas:** PC, perímetro cefálico.

Tabla 3. Morbilidad de los recién nacidos

	Total N= 683	Retinopatía		p
		No ROP	Sí ROP	
		N= 485	N= 198	
Días UCI	54 (40; 72)	49 (37; 61)	76 (60; 94)	<,001
FIO2 máx, %	28 (21; 40)	28 (21; 40)	30 (24,5; 45)	<,001
Intubación	203 (21; 40)	104 (21,5)	99 (50,0)	<,001
Surfactante	57 (8,3)	17 (3,5)	40 (20,2)	<,001
Esteroides DBP	37 (5,4)	3 (0,6)	34 (17,2)	<,001
Tratamiento para ROP	65 (9,6)	0	65 (33,5)	<,001
Sepsis tardía	72 (10,5)	34 (7,0)	38 (19,2)	<,001
Leucomalacia	26 (4,0)	12 (2,6)	14 (7,3)	<,005
Oxígeno 28 días	229 (33,6)	96 (19,9)	133 (67,2)	<,001
CPAP 28 días	117 (17,2)	47 (9,7)	70 (35,4)	<,001
VM 28 días	54 (7,9)	9 (1,9)	45 (22,7)	<,001
NPT 28 días	142 (20,9)	53 (11,0)	89 (45,0)	<,001

Los datos son medias ± DE, medianas (RIQ) y frecuencias (%). **Abreviaturas:** UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales; DBP, displasia broncopulmonar; ROP, retinopatía del prematuro; CPAP, presión continua aérea positiva; VM, ventilación mecánica; NPT, nutrición parenteral.

cando como graves aquellos que precisaron tratamiento) (tabla 3).

El porcentaje total de prematuros que precisaron tratamiento de la retinopatía del prematuro fué del 9,5%.

La estancia media en UCIN fue de 54 días, siendo mayor de forma significativa en el grupo que tuvo ROP (76 días), frente al que no la desarrolló (49 días) ($p < 0,001$) (tabla 3).

Las variables que mantuvieron asociación independiente fueron, la edad gestacional, el peso al nacer y el uso de oxígeno a los 28 días (tabla 4).

DISCUSIÓN

La incidencia de ROP es muy variable y dependiente de las características de la población (7), en nuestro estudio recogimos un porcentaje del 29%. En los últimos años se ha observado un aumento, proporcionalmente con el grado de inmadurez y las tasas de supervivencia de los prematuros y con el grado de desarrollo socioeconómico de cada país (15), al analizar nuestra incidencia por año, se obtuvo un aumento del número de casos en los últimos años similar a la tendencia actual (tabla 1), motivado por el aumento en la tasa de supervivencia de los grandes prematuros y derivado de los avances en cuidados neonatales que ha experimentado la UCIN del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.

La mediana de la edad gestacional (29 semanas) y la mediana del peso al nacer (1115 g) son comparables a los resultados encontrados por otros autores, como Holmström et al. (16) en Suecia con una mediana de edad gestacional de 28,4 semanas y peso al nacer de 1242 g, o van Sorge et al. (17) en Holanda con una edad gestacional y peso al nacer ligeramente superiores 29,8 y 1260g respectivamente. Si analizamos los datos con otros

autores españoles, nuestros resultados son semejantes a los encontrados por Montañéz y Olea (18) con EG de 30,4 semanas y PN 1178 g, y por Martín Begué y Perapoch (19) con EG 29,8 semanas y PN 1095 g. Otros estudios no encuentran hallazgos comparables con nuestros datos, como Hernández et al. (20) con un PN bastante superior de 1325 g.

La incidencia de ROP hallada en nuestro estudio fue de 29%, siendo leve 19,5% y grave un 9,5%, datos similares a los de Montañéz y Olea (18) en las Islas Baleares (33,1% ROP), Hernández et al. (20) en la región de Murcia, con una incidencia de 32% de ROP y 15,6% de ROP grave. Martín Begué y Perapoch (19) en Barcelona, refieren cifras similares en la incidencia de ROP global 29,2% y ligeramente inferiores de ROP grave de 6,74%.

Al comparar los datos con las publicaciones europeas, los resultados son inferiores a los descritos por Larsson et al. (21), con una incidencia de ROP de 36,4% y de la forma grave de 18,2%, mientras que fueron superiores a los encontrados por Holmström et al. (16) con una incidencia de 24% ROP y de 8,5% ROP grave y a los van Sorge et al. (17) donde la incidencia de ROP fue de 21,9% y de 2,1% ROP grave. En EEUU, la incidencia de ROP grave es menor (6,8%) según Horbar et al. (22).

Sin duda, las comparativas de las cifras de incidencia tienen grandes limitaciones (19), por la mayor tasa de supervivencia de grandes prematuros en países desarrollados, por los diferentes criterios de cribado utilizados, por las técnicas diagnósticas empleadas y por las diferencias raciales que pueden existir al comparar poblaciones distintas. Algunos autores señalan, que las poblaciones de raza negra y asiática (23), parecen tener mayor riesgo de desarrollar retinopatía, en comparación con la raza caucásica.

Independientemente de los datos publicados, la incidencia de ROP en los últimos años

Tabla 4. Regresión logística multivariante para la retinopatía

	Coficiente (SE)	p	OR (IC 95%)
(Intercepto)	12,675 (2,177)	< ,001	–
Edad gestacional, por semana	–0,372 (0,080)	< ,001	0,690 (0,590; 0,807)
Peso al nacer, por g	–0,003 (0,001)	< ,001	0,997 (0,995; 0,998)
Uso de oxígeno a los 28 días	0,891 (0,277)	,001	2,438 (1,415; 4,201)

sigue siendo objeto de debate, ya que, si bien algunos autores defienden un incremento de la incidencia, por el aumento de la supervivencia de los grandes prematuros, otros defienden una disminución del número de casos (22), debido a la mejora de los cuidados neonatales y un mejor control de los factores relacionados con la retinopatía, entre ellos una mejor utilización del oxígeno suplementario (24).

En cuanto a los factores de riesgo, en el análisis univariante se ha encontrado resultados similares a los publicados por otros autores, como Van sorge et al. (17), Yau et al. (2), Lad et al. (25), Mohamed et al. (26) o Jordan (27), que apoyan la teoría de que se trata de una enfermedad multifactorial.

El desarrollo de sepsis tardía (8) o ventilación mecánica (26) se han descrito como factores independientes de ROP, pero en nuestros resultados sólo mostraron asociación en el análisis univariante.

También se han demostrado otros factores no valorados en nuestro estudio, que se han relacionado con la retinopatía, como son las transfusiones (28) o el uso de eritropoyetina (29).

Las variables que mantuvieron asociación independiente fueron la edad gestacional y el peso al nacer, consideradas factores de riesgo mayores para el desarrollo de ROP, descritas por numerosos autores, independientemente de las poblaciones estudiadas (30).

Se ha demostrado mayor riesgo de ROP en prematuros de bajo peso para su edad gestacional si se compara con prematuros de peso adecuado a su edad gestacional (31).

Por último otra variable con asociación independiente fue el uso de oxígeno a los 28 días, el uso de oxígeno suplementario es un factor de riesgo altamente implicado en al ROP, fue Campbell (32) el primero en sugerir en 1951 que el oxígeno era el causante de la epidemia de ROP, al igual que en nuestro estudio, otros autores han demostrado que su uso prolongado, aumenta la incidencia de ROP, como Enomoto et al. (33) o Park et al. (34). Hay autores que defienden unas concentraciones reducidas de oxígeno para reducir la incidencia, a costa de un aumento de la mortalidad neonatal. 35 Sin embargo, una cuestión que continúa en debate es la concentración de oxígeno óptima, para reducir la ROP sin aumentar la mortalidad neonatal.

Limitaciones

– A pesar de que el cribado de ROP en nuestro centro se realiza a todos los recién nacidos pretérmino (RNPT) RNPT con ≤ 1.500 g de PN y/o < 32 semanas, así como cualquier RN con curso inestable y factores de riesgo para el desarrollo de ROP, en el presente estudio sólo se incluyeron los RNPT con ≤ 1.500 g de PN y < 32 semanas, debido a que la base de datos de la que dispone el servicio de neonatología para valorar de forma retrospectiva los posibles factores de riesgo a estudio en los RNPT se limita a ≤ 1.500 g de PN.

– Los neonatos fueron examinados por distintos oftalmólogos especializados en retina pediátrica y a pesar de estar todos capacitados para seguir estrictamente las guías para el cribado de la ROP, persiste la variabilidad interobservador.

– No se incluyeron aquellos pacientes que fallecieron antes de completar el cribado de ROP.

– La naturaleza retrospectiva del estudio.

CONCLUSIONES

La incidencia de ROP fue de 29% y de ROP grave de 9,5% en los recién nacidos menores de 32 semanas y menos de 1500gramos, en nuestro medio.

Los factores que han demostrado una asociación independiente con el desarrollo de ROP fueron la edad gestacional, el peso al nacer y el uso de oxígeno suplementario a los 28 días.

La edad gestacional y el peso al nacer constituyen factores de riesgo no modificables, sin embargo, el oxígeno suplementario más allá de los 28 días, debe incluirse dentro de las guías de práctica clínica, ya que su uso adecuado puede reducir el número de casos de ROP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 27 de diciembre de 2012; 367(26):2515-26.
2. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Liu CCL, Yip S, Cheng E, et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal

- Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. mayo de 2016; 5(3):185-91.
3. Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. marzo de 2015; 100(2):F179-184.
 4. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. febrero de 2008; 84(2):77-82.
 5. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. *Clin Perinatol*. junio de 2013; 40(2):185-200.
 6. Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. febrero de 2013; 50(1):27-32.
 7. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. mayo de 2005; 115(5):e518-525.
 8. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. diciembre de 2011; 129(12):1555-63.
 9. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol*. septiembre de 2009; 148(3):451-8.
 10. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet Lond Engl*. 26 de octubre de 2013; 382(9902):1445-57.
 11. Raghuvveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011; 100(2):116-29.
 12. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. julio de 2005; 123(7):991-9.
 13. Reynolds JD. Insights in ROP. *Am Orthopt J*. 2014; 64:43-53.
 14. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
 15. Zimmermann Paiz MA, Fang Sung JW, Porras Jui DK, Cotto Menchú EJ, Romero Escribá AI. Retinopatía del prematuro en un país en vías de desarrollo. *Rev Mex Oftalmol*. 2009; 83:823-6.
 16. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. noviembre de 2012; 130(11):1418-24.
 17. van Sorge AJ, Termote JUM, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, Simonsz HJ, Peer PGM, et al. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. *J Pediatr*. marzo de 2014; 164(3):494-498.e1.
 18. Montañéz FJ, Olea JL. [Eleven years experience in the management of retinopathy of prematurity in the Balearic Islands]. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. diciembre de 2005; 80(12):713-8.
 19. Martín Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatría*. enero de 2003; 58(2):156-61.
 20. Hernández M, Orduña C, Bosch V, Salinas R, Alcaraz JL, Marín JM. [Retinopathy of prematurity in the Murcia region of Spain. Incidence and severity]. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. julio de 2008; 83(7):423-8.
 21. Larsson E, Carle-Petrelis B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol*. octubre de 2002; 86(10):1122-6.
 22. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. junio de 2012; 129(6):1019-26.
 23. Aralikatti AKV, Mitra A, Denniston AKO, Haque MS, Ewer AK, Butler L. Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mayo de 2010; 95(3):F174-176.
 24. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol*. 18 de abril de 2013; 6(2):228-36.
 25. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of Retinopathy of Prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol*. septiembre de 2009; 148(3):451-458.e2.
 26. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr*. 2013; 13:78.
 27. Jordan CO. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am*. junio de 2014; 61(3):567-77.
 28. Podraza W, Podraza H, Jezierska K, Szwed J, Modrzejewska M, Rudnicki J, et al. The role of hemoglobin variant replacement in retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr*. diciembre de 2011; 78(12):1498-502.
 29. Manzoni P, Memo L, Mostert M, Gallo E, Guaridone R, Maestri A, et al. Use of erythropoietin

- is associated with threshold retinopathy of prematurity (ROP) in preterm ELBW neonates: a retrospective, cohort study from two large tertiary NICUs in Italy. *Early Hum Dev.* septiembre de 2014; 90 Suppl 2:S29-33.
30. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* abril de 2005; 115(4):990-6.
 31. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mayo de 2009; 94(3):F193-195.
 32. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 14 de julio de 1951; 2(2):48-50.
 33. 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. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2015; 234(3):135-8.
 34. Park SH, Yum HR, Kim S, Lee YC. Retinopathy of prematurity in Korean infants with birthweight greater than 1500 g. *Br J Ophthalmol.* junio de 2016; 100(6):834-8.
 35. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* abril de 2016; 137(4).