

# Etiopatogenia de la retinopatía del prematuro

S. Alarcón Portabella

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Correspondencia:

S. Alarcón Portabella

E-mail: 31576sap@gmail.com

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad caracterizada por una neovascularización de la retina que afecta a los recién nacidos prematuros y que tiene un origen multifactorial.

La vascularización normal de la retina humana se inicia alrededor de la semana 14 de gestación en un ambiente de hipoxia intrauterina. Tiene lugar de manera centrífuga, es decir, desde la papila hacia la periferia retiniana. La vascularización se completa alrededor de la semana 32 de gestación en el caso de la retina nasal y entre las semanas 37 y 42 en el caso de la retina temporal, por lo que en los recién nacidos pretérmino la retina periférica está prácticamente avascular en el momento del nacimiento.

Para que la vascularización retiniana sea completa y la retina aparezca tal y como la encontramos en la vida adulta deben sucederse dos fases bien definidas:

- En una primera fase o fase de vasculogénesis existen unas células de origen mesenquimatoso que darán lugar a la formación de las cuatro arcadas principales de la retina (dos arcadas nasales y dos temporales) a nivel del polo posterior. Esto ocurre entre las semanas 14 y 21 de gestación. Este proceso no está ligado y no depende de la existencia del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) o factor de crecimiento del endotelio vascular<sup>1,2</sup>.
- En una segunda fase o fase de angiogénesis, a partir de esas arcadas principales empezará a aumentar la red de capilares retinianos a nivel del polo posterior y de la retina más periférica. Esta red de capilares deberá nutrir tanto a las capas superficiales de la retina como a las capas más profundas. Es un proceso totalmente dependiente del VEGF y, de hecho, este factor de crecimiento tiene un papel determinante en el proceso final de vascularización retiniana<sup>1,2</sup>.

El VEGF es un factor de crecimiento que se secreta en los astrocitos de la retina avascular en respuesta a la hipoxia fisiológica que existe en la retina y en otros tejidos durante la vida intrauterina. A menor saturación de oxígeno, mayor es el estímulo para la secreción del VEGF y viceversa, en situaciones de hiperoxigenación retiniana, se frena la producción del VEGF.

Junto con el VEGF existe el *insulin growth factor tipo 1* (IGF-1) o factor de crecimiento insulínico tipo 1. El IGF-1 se secreta en la placenta<sup>2</sup>, es decir, su aporte es exógeno al feto. A diferencia del VEGF, su secreción es totalmente independiente del grado de oxigenación de la retina pero el IGF-1 es imprescindible para que la vascularización de la retina siga un proceso normal, es decir, sin el IGF-1 a unos niveles adecuados y de forma mantenida, la vas-

cularización de la retina no sería correcta. Dicho de otro modo, sin el IGF-1, el VEGF no es capaz de finalizar por sí solo la vascularización de la retina<sup>2,3</sup>.

Conociendo cuál es el proceso de vascularización normal de la retina del recién nacido, ¿qué es lo que ocurre en los bebés pretérmino que hace que se desencadene la ROP?

La ROP aparece como consecuencia de un cambio en la oxigenación de la retina cuando todavía no está del todo vascularizada. Durante la vida intrauterina, el bebé está sometido a unas saturaciones de oxígeno muy bajas y propias de la vida intrauterina. Cuando este bebé nace se encuentra en unas condiciones de hiperoxigenación respecto a las que tenía previamente en el útero materno. Si además se le somete a un tratamiento adicional con oxígeno durante las primeras semanas de vida, esta diferencia entre los niveles de oxígeno intra y extrauterino se acentúa. Esta hiperoxia actúa, como hemos comentado antes, frenando la producción del VEGF. A la vez, con el nacimiento se ha eliminado el suministro de IGF-1 que aportaban la placenta y el líquido amniótico y, por lo tanto, los niveles de IGF-1 en sangre del recién nacido caen de manera drástica. El bebé al nacer debería seguir fabricando por sí solo el IGF-1 y los niveles de esta proteína deberían ir aumentando. Si todo ocurriera de manera normal, la cantidad de IGF-1 en sangre, alrededor de la semana 30-33 de edad postmenstrual estaría a unos niveles iguales a los que tendría el bebé intrauterino<sup>3-5</sup>. Pero en los recién nacidos pretérmino, la producción de IGF-1 puede verse perjudicada como consecuencia de otros factores que afectan de manera habitual la salud de estos bebés como la malnutrición, la acidosis, la hipotiroxinemia y la sepsis<sup>3</sup>. Si esto ocurre, la vascularización retiniana se frena tanto más cuanto más prematuro ha sido el nacimiento (fase vaso-obliterativa o fase I de la ROP). Este STOP en la vascularización de la retina y al mismo tiempo el aumento del metabolismo retiniano provoca una hipoxia retiniana mantenida que es la que desencadenará el estímulo para que se secrete el VEGF. Si los niveles de VEGF son excesivos se produce una proliferación vascular anómala y es cuando aparece la retinopatía del prematuro (fase II de la ROP) alrededor de la semana 32-34 de edad postmenstrual<sup>2,6</sup> (Figura 1).

El papel del IGF-1 en todo este proceso cada vez adquiere mayor relevancia. Se ha visto que los niveles adecuados de IGF-1 en sangre del recién nacido se relacionan con una buena ganancia ponderal del bebé y que unos niveles bajos de forma mantenida se relacionan con una mayor incidencia de ROP. Cuanto más tarda el recién nacido en producir su propio IGF-1 menor es la angiogénesis, mayor la hipoxia retiniana y, por lo tanto, mayor la secreción de factores como el VEGF y más grave la ROP<sup>3,4,7</sup>.

#### VIDA INTRAUTERINA

- ↑ VEGF (astrocitos retina avascular) ← ambiente hipóxico “fisiológico”
- ↑ IGF-1 (placenta)

#### VIDA EXTRAUTERINA en recién nacido PREMATURO

##### FASE PRECOZ VASO-OBLITERATIVA O FASE I ROP

- ↓ VEGF ← ambiente hiperóxico ± suplemento de oxígeno
- ↓ IGF-1

##### FASE TARDÍA PROLIFERATIVA O FASE II ROP

- ↑ VEGF ← ↑ metabolismo retiniano ± ↓ suplemento de oxígeno
- ↑ IGF-1 (síntesis endógena)

IGF-1: insulin growth factor 1; ROP: retinopatía del prematuro; VEGF: vascular endothelial growth factor

**Figura 1. Esquema de los factores implicados en la angiogénesis de la retina en la vida intrauterina y extrauterina en pacientes prematuros**

Con todo esto podríamos deducir que la monitorización postnatal de la ganancia de peso de los recién nacidos prematuros junto con la determinación de los niveles de IGF-1 en sangre podría predecir qué bebés van a presentar una ROP grave o tributaria de tratamiento. Es más, si se demostrara que los altos niveles de IGF-1 “protegen” del desarrollo de una ROP grave, el suplemento con IGF-1 sería un tratamiento a tener en cuenta en los pacientes de riesgo<sup>3,5,7,8</sup>. Quizás en el futuro sea suficiente la monitorización de estos dos parámetros para predecir qué niños serán tributarios de tratamiento con láser y nos permitirá acotar la cantidad de bebés sometidos a los programas de cribado de la ROP, con lo que el número de niños explorados sería mucho menor. Todo esto supondría un enorme beneficio, ya no sólo a nivel económico sino que disminuiría las complicaciones derivadas de someter a estos prematuros tan lábiles a exploraciones oftalmoscópicas repetidas.

## Bibliografía

1. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:46-59.
2. Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN1852349. *BMC Pediatrics* 2010;10:83.
3. Hellström A, Engström E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.
4. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:622-7.
5. Villegas-Becerril E, Gonzalez-Fernandez R, Perula-Torres L, et al. IGF-I, VEGF y bFGF como factores pronósticos de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2006;81:641-6.
6. Pierce EA, Foley ED, Smith LEH. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1219-28.
7. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1711-8.
8. Hellström A, Hard AE, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638-e645.