

Factores de riesgo de la retinopatía del prematuro

C. Wolley-Dod, N. Martín Begué
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Correspondencia:

C. Wolley-Dod

E-mail: 33017c wd@gmail.com

La fisiopatología de la retinopatía del prematuro (ROP) no está totalmente aclarada, pero se intuye que en su desarrollo influye el período prenatal (retraso de crecimiento intrauterino, estado sistémico de la madre, etc.), el ambiente neonatal durante las primeras semanas de vida y la comorbilidad postnatal asociada. Un mayor conocimiento de los factores de riesgo implicados en su patogenia podría ayudar a prevenir su aparición y/o su evolución desfavorable, además de definir mejor la población diana de los programas de cribado.

La inmadurez es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ROP. La incidencia y gravedad de la ROP tienen una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacimiento. Algunos estudios concluyen que sólo la edad gestacional, el peso y la displasia broncopulmonar son factores de riesgo estadísticamente significativos, pero que la retinopatía está más asociada a la edad gestacional que al peso al nacimiento, sin embargo, para una edad gestacional determinada tienen mayor riesgo de desarrollar una retinopatía los de menor peso¹. Otros estudios refieren que aunque la inmadurez, el oxígeno y el bajo peso son los factores más constantes, el único factor independiente que influye en la aparición de la retinopatía es el peso al nacimiento². En un estudio retrospectivo realizado en el hospital Vall d'Hebron, la edad gestacional, el peso al nacimiento, la anemia, la hemorragia intraventricular y la ventilación mecánica se han asociado de forma independiente con el desarrollo de retinopatía. Utilizando las cinco variables de forma conjunta, se puede predecir que un paciente desarrollará una retinopatía con una sensibilidad del 78,8% y una especificidad del 79,7%; siendo el poder de predicción bastante similar, sensibilidad del 72,6% y especificidad del 79,4%, sólo incluyendo la edad gestacional y el peso al nacimiento³.

Por otro lado, como se ha comentado en el capítulo de etiopatogenia de la ROP, la falta de ganancia de peso postnatal que está estrechamente relacionado con niveles bajos en sangre de *insulin-like growth factor I* (IGF-I) se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una ROP grave⁴. El seguimiento de la ganancia de peso postnatal podría permitir detectar a los prematuros que desarrollarán una ROP grave, incluso semanas antes que ésta aparezca⁵.

Hace más de 50 años se sugirió por primera vez que el suplemento indiscriminado de oxígeno en las primeras semanas de la vida postnatal podría ser causa de la ROP⁶. Aunque la evidencia acumulada demuestra que la restricción de oxígeno disminuye la morbilidad relacionada con la ROP y la enfermedad pulmonar crónica, aumenta la mortalidad y los problemas en el neurodesarrollo^{7,8}, por lo que se precisan más estudios para determinar

los niveles óptimos de oxígeno durante las primeras semanas de vida del recién nacido prematuro, que conlleven una menor morbilidad global⁹. Se ha demostrado que el número de episodios de desaturación de oxígeno está relacionado con un mayor riesgo de progresión de la retinopatía a estadios graves subsidiarios de tratamiento. Las estrategias terapéuticas para optimizar la oxigenoterapia en prematuros deben incluir minimizar los episodios de desaturación¹⁰.

En estudios caso-control se constató que los prematuros que desarrollaban una ROP grave (estadios 3, 4 o 5) tenían más enfermedades asociadas, mayor requerimiento de oxígeno, menores niveles de oxigenación arterial y más episodios de fluctuación del nivel de oxígeno en sangre. Se diseñó el STOP-ROP (*Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity*) study, cuya hipótesis de trabajo era que manteniendo saturaciones de oxígeno entre 96-99% se reduciría en un tercio de los niños, en al menos un ojo, la progresión de la ROP preumbral a umbral sin efectos indeseables¹¹. En dicho estudio se obtuvo que la tasa de conversión de retinopatía preumbral a umbral fue de un 48,5% en el grupo control frente a un 40,9% en el grupo que recibió suplemento de oxígeno, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Resultados similares se obtuvieron en el *Oxygen Saturation Targeting (BOOST) trial*¹², a diferencia de lo obtenido en dos estudios previos de Gaynon, *et al.*¹³ y Seiberth, *et al.*¹⁴ en los cuales los resultados sí fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, en el STOP-ROP study se evidenció que una vez se desarrolla la retinopatía, el suplemento de oxígeno no empeora la misma y los efectos adversos en el pulmón sólo se presentan en los prematuros que sufren una enfermedad pulmonar crónica grave. Por lo tanto, se podría considerar de forma individualizada el suplemento de oxígeno en prematuros con una ROP preumbral y sin enfermedad pulmonar de base, mientras no se realicen más estudios que confirmen o rechacen la eficacia de dicho tratamiento¹⁵⁻¹⁸.

Respecto a la administración de oxígeno ha quedado claramente establecido que, en las primeras semanas de vida del prematuro, es un factor de riesgo del desarrollo y la evolución desfavorable de la retinopatía, por lo que se debería regular su administración de forma muy estricta buscando un equilibrio entre la morbilidad ocular y la sistémica. Pero una vez el prematuro ha desarrollado una retinopatía, el oxígeno podría ser una opción terapéutica para evitar la progresión de la retinopatía preumbral a umbral. Un metaanálisis sobre la saturación de oxígeno alta o baja y la retinopatía del prematuro grave concluye que posiblemente saturaciones bajas de oxígeno en la fase I de la ROP y saturaciones altas en la fase II de la ROP ofrecerían una mayor protección frente al desarrollo de una ROP grave que cualquiera

de ellas (bajas saturaciones de oxígeno de forma precoz o altas saturaciones de forma tardía) por separado¹⁹.

Se ha sugerido que la hiperoxia relativa del ambiente extrauterino produciría radicales libres que serían los responsables de producir la lesión endotelial vascular responsable de la ROP²⁰. Los enzimas antioxidantes se expresan en altas concentraciones sólo al final de la gestación, por ello los prematuros son más vulnerables al estrés oxidativo al tener menor concentración de antioxidantes, existiendo una correlación altamente positiva entre los niveles de antioxidantes en suero y la edad gestacional²¹. Dado que la vitamina E es un antioxidante, se pensó que su administración podría reducir la gravedad de la retinopatía al evitar el daño producido por los radicales libres. Hay estudios que demuestran su utilidad pero se requeriría un estudio multicéntrico para confirmarlo²².

La exposición a la luz, al producir reacciones de oxidación y generar radicales libres en la retina, era considerada un factor de riesgo de la ROP²³. Sin embargo, el estudio multicéntrico LIGHT-ROP *study* demostró que la exposición a la luz no influía en la incidencia de la ROP, por lo tanto, actualmente ha dejado de considerarse un factor de riesgo^{24,25}.

El papel que juegan la anemia y las transfusiones sanguíneas respecto a la retinopatía del prematuro es controvertido. En algunos estudios se sugiere que la anemia al exacerbar la hipoxia retiniana y las transfusiones sanguíneas seriadas al aumentar el estrés oxidativo podrían ser ambos factores de riesgo independientes de ROP. MW Gaynon²⁶ refiere que las transfusiones sanguíneas entre la segunda y la cuarta semana de vida serían un factor de riesgo de retinopatía al aumentar el estrés oxidativo, dado que durante este período los vasos de la retina son más sensibles al insulto oxidativo, pero su administración de forma más tardía tendría un efecto beneficioso evitando la progresión de la retinopatía preumbral. Mientras que C Romagnoli²⁷ considera que las transfusiones de sangre son siempre un factor de riesgo de retinopatía.

La leucomalacia periventricular (LPV) y la hemorragia intraventricular (HIV) son las principales complicaciones del sistema nervioso central asociadas a la prematuridad. La mayoría de los estudios encuentran una asociación entre HIV y ROP, pero no entre la gravedad de ambas^{28,29}. Una excepción son SP Christiansen, *et al.*³⁰ que refieren una asociación estadísticamente significativa entre el grado de HIV y el estadio de la retinopatía, y además detectan una alta morbilidad ocular (estrabismo, alteración de la motilidad ocular, atrofia óptica y nistagmo) asociada a la HIV de grado III y IV en el grupo de prematuros con peso menor de 1.500 gramos y, por ello, recomiendan un seguimiento oftalmológico más riguroso en estos pacientes.

Otros factores que se han asociado a una mayor incidencia y progresión de la ROP son: la corioamionitis³¹, la sepsis, la enterocolitis necrotizante, la hipotensión y la administración de drogas vasoactivas³², y la hiperglucemia y la necesidad de insulina exógena³³.

Por todo lo comentado anteriormente, la retinopatía del prematuro se considera una enfermedad multifactorial. La inmadurez es el principal factor de riesgo, la administración de oxígeno es determinante en la fase I de la ROP y cada vez se está dando más valor a la escasa ganancia de peso postnatal.

Bibliografía

- Holmström G, Groberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity- a population- based study. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:204-7.
- Olea JL, Corretger FJ, Salvat M, *et al.* Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr.* 1997;47:172-6.
- Martín Begué N. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con láser de diodo: correlación de la retinopatía grave y la presencia de enfermedad plus con factores clínicos de riesgo predictivo (Tesis Doctoral). Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 2010.
- 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.
- Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, *et al.* A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics* 2011;127:e607-e614.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause for retrolental fibroplasia. A clinical approach. *Med J Austr.* 1951;2:48-50.
- Tin W, Milligan DW, Pennefather P, *et al.* Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84: F106-F110.
- Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:445-8.
- Lutty GA, Chan-Ling T, Phelps DL, *et al.* Proceedings of the third international symposium on retinopathy of prematurity: an update on ROP from the lab to the nursery (November 2003, Anaheim, California). *Mol Vis.* 2006;12:532-80.
- DiFiore JM, Bloom JN, Ore F, *et al.* A higher incidence of intermittent hypoxic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2010;157:69-73.
- The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, *et al.* Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;349:959-67.
- Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, *et al.* Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 1997;17:434-8.
- Seiberth V, Linderkamp O, Akkoyun-Vardarli I. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:S820.
- Mills MD. STOP-ROP results suggest selective use of supplemental oxygen for prethreshold ROP. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1121-2.
- Gaynon MW, Stevenson DK. What can we learn from STOP-ROP and earlier studies? *Pediatrics* 2000;105:420-2.
- Hay WW Jr, Bell EF. Oxygen therapy, oxygen toxicity, and the STOP-ROP trial. *Pediatrics* 2000;105: 424-5.
- McGregor ML, Bremer DL, Cole C, *et al.* Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2002;110:540-4.
- Chen ML, Guo L, Smith LEH, *et al.* High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics* 2010;125:e1483-e1492.
- Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child.* 1988;63:1151-67.
- Rogers S, Witz G, Anwar M, *et al.* Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:544-8.
- Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, *et al.* Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr.* 1995;127:632-9.
- Fekete GT, Zuckerman R, Green GJ, *et al.* Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:136-41.
- LIGHT-ROP cooperative group. The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1999;36:257-63.
- Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, *et al.* Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1998;338:1572-6.
- Gaynon MW. Rethinking Stop-ROP: is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic intervention? A review of the role of oxygen, light adaptation state, and anemia in prethreshold ROP. *Retina* 2006;26:S18-S23.
- Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev.* 2009;85:S79-S82.
- O'Keefe M, Kafil-Hussain N, Flitcroft I, *et al.* Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *Br J Ophthalmol* 2001;85:357-9.
- Watts P, Adams GGW, Thomas RM, *et al.* Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:596-9.

30. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39:157-65.
31. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011, in press.
32. Iizoguchi MB, CH TG, Murphy FM, et al. Dopamine use is an indicator for the development of threshold retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:425-8.
33. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011;31:251-7.