

La retinopatía del prematuro en las Islas Baleares

M.V. Gómez Resa, J. Aragón Roca, J.M^a Mateos Poch, P. Mulet Perera

Sección Vítreo-retina
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Son Espases

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia de un protocolo de cribado en el diagnóstico precoz de la retinopatía del prematuro (ROP) en las Islas Baleares, en un periodo de 18 años, entre 1992 y 2009.

Método: Estudio prospectivo, protocolizado y consecutivo, que incluyó a 897 prematuros con un peso al nacimiento ≤ 1500 gr. o edad gestacional ≤ 32 semanas. El primer examen se efectuó a las 4 semanas y fueron seguidos hasta el desarrollo completo de la vascularización periférica retiniana o la estabilización anatómica de la retinopatía. La edad media gestacional fue de 29,1 (DE 2,2) semanas y el peso medio al nacer fue de 1.141, 8 (DE 264,2).

Resultados: Se produjo retinopatía en el 35 % de los casos (214). Se desarrolló un estadio 3 ó superior en un 20,2 % (181) y un estadio 3 umbral, que requirió tratamiento en el 15,4 % (143) siguiendo los criterios establecidos por el CRYO-ROP Study hasta 2003, y por el ET-ROP Study desde entonces.

El 75 % de los niños con peso al nacimiento menor de 750 gr. alcanzó un estadio 3, en comparación con sólo un 4 % de los prematuros con peso entre 1250 y 1500 gr. El 90 % de los niños con edad gestacional menor de 26 semanas desarrollo un estadio 3 mientras que el grupo entre 30-34 semanas sólo lo hizo en un 3,7 %.

Conclusiones: La incidencia de ROP en nuestra serie fue similar a la de otros estudios. Este trabajo confirma el papel que juega la prematuridad y el bajo peso en el desarrollo de la retinopatía del prematuro.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro, factores de riesgo, bajo peso nacimiento, baja edad gestacional, nacimiento pretérmino.

Abstract

Objective: To analyze the efficacy of a screening program for early diagnosis of retinopathy of prematurity (ROP) in Balearic Islands in the 18-year period from 1992 to 2009.

Methods: Prospective, protocolized and consecutive study. The study included 897 premature infants with birth weight ≤ 1500 g or gestational age (GA) ≤ 32 weeks. All infants screened for ROP were examined after the fourth week of life and followed up until development of peripheral retinal vasculature or anatomic stabilization of the retinopathy. Mean gestational age was 29.1 (SD 2.2) weeks and mean birth weight was 1,141.8 (DS 264.2)g.

Results: Some degree of ROP occurred in 35 % (314) of all screened infants. Stage 3 or higher developed in 20.2 % (181) and threshold stage 3 or higher, requiring treatment, as per the criteria of the U.S.-based Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, (CRYO-ROP) (earlier 2003) or Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Randomized Trial (ET-ROP) occurred in 15,4 % (143).

Seventy five percent of babies with birth weight less than 750 g developed stage 3 but only a 4 % of babies with birth weight from 1250 to 1500 g. Ninety percent of babies with GA less than 26 weeks developed stage 3 ROP but only 3.7 % with GA 30 - 34 ws.

Conclusions: The incidence found in the present study is similar to that of other studies.

This study confirms the role of prematurity and low birth weight in the pathogenesis of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, risk factor, low birth weight, low gestational age, preterm delivery.

Correspondencia

Dra. María Victoria Gómez Resa - C/Venezuela 2, Bajos C. - 07014 Palma de Mallorca - e-mail: mariago-mezresa@hotmail.com

Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de afectación visual en niños pretérmino: cuanto menor peso al nacimiento o edad gestacional, más alta es la incidencia de la enfermedad¹. Se estima que el 65 % de los niños menores de 1.250 g y el 80 % de los menores de 1.000 g presentan algún grado de ROP².

El 4-6 % de los niños que pesan menos de 1.251 g. al nacimiento y el 19 % de los que pesan menos de 1.000 gr, desarrollan ROP umbral que va necesitar tratamiento^{3,4}. En la clasificación de la ROP de 1984⁵ y en el ensayo multicéntrico de la crioterapia para la ROP (CRYO-ROP)⁶ se demostró la eficacia de la crioterapia reduciéndose los resultados desfavorables. Tras 10 años de seguimiento el estudio confirmó: la disminución de los resultados estructurales desfavorables (48% versus 27%) y de los resultados visuales desfavorables (62% versus 44%)⁷. A partir de este ensayo, se sentaron las bases del screening de la ROP y como consecuencia ha mejorado el pronóstico visual de esta enfermedad. Estas han sido recogidas por la comisión de estándares de la sociedad española de neonatología⁸.

A pesar de todo, el 44,4 % de los niños tratados quedaban con una visión inferior a 20/200 y solamente el 45,4 % alcanzan a los 10 años, una visión igual o superior a 20/40⁷; intentando mejorar estos datos, en el año 2003 se publican los resultados del Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ET-ROP), que redefine los criterios de tratamiento. Administrando el laser más precozmente, así mejoran los resultados funcionales visuales, disminuyendo del 19,5 al 14,5 %, y los anatómicos, pasando los casos desfavorables, del 15,6 al 9,1 %⁹.

El Hospital Universitario Son Dureta (ahora Son Espases) es el único centro de la Comunidad Autónoma que disponía de UCI Neonatal para gran-

des prematuros, por lo que se ha producido una concentración de casos tanto propios como derivados de otros centros públicos y privados. La incidencia global de la ROP era del 33,1 % en revisiones previas¹⁰, con unos factores de riesgo similares a los de otras series nacionales e internacionales¹¹.

Con este trabajo pretendemos revisar las características de la retinopatía del prematuro en las Islas Baleares desde el inicio del programa, así como la influencia de los principales factores de riesgo: (edad gestacional y peso al nacimiento), sobre el desarrollo y gravedad de la retinopatía.

Material y métodos

Es un estudio prospectivo, protocolizado y consecutivo, de todos los recién nacidos que fueron sometidos a cribado de retinopatía del prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y cuidados medios del Hospital Universitario Son Dureta (centro de referencia de las Islas Baleares), nacidos entre noviembre de 1991 y diciembre de 2009, y que sobrevivieron más de 30 días. En total se han incluido 897 casos.

Los criterios de inclusión en el programa eran: edad gestacional ≤ 32 semanas, peso al nacimiento ≤ 1500 gramos, o niños con parámetros superiores a estas cifras con factores de riesgo respiratorios o sistémicos asociados, como intubación prolongada. Este protocolo de cribado está basado en las recomendaciones de las Academias Americanas de Pediatría y Oftalmología¹².

Se realizaron exámenes de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica con colirio ciclopléjico al 0,5% y colirio de fenilefrina al 2,5% (1 gota cada 30 min, 3 veces) por oftalmoscopia binocular indirecta con blefaróstato e indentación escleral bajo anestesia tópica. El examen fundoscópico fue realizado en la unidad neonatal por la sección de vítreo-retina del

servicio de oftalmología. En la hoja de recogida de datos figuraban la edad gestacional y el peso al nacimiento. En el caso de aparecer retinopatía, se anotaba su estadio y localización según la Clasificación Internacional¹³, y la aparición de enfermedad plus, de cada ojo y en cada revisión. La indicación del tratamiento se hizo siguiendo los criterios del CRYO-ROP hasta el año 2003 y los del ETROP desde entonces (Tabla 1)^{8,9}. La técnica empleada fue crioterapia bajo anestesia general hasta 1995, y desde entonces fotocoagulación con laser de diodo bajo sedación en la propia unidad de cuidados intensivos neonatales. En algunos casos recientes se empleó tratamiento combinado de laser e inyección intravítrea de pegaptanib o bevacizumab. En los niños que progresaron a estadios IV y V se efectuó cerclaje y/o vitrectomía bajo anestesia general.

El primer examen oftalmológico se realizó entre la cuarta y la sexta semana después del nacimiento, nunca antes de la 31 semana de edad postmenstrual con el paciente monitorizado y sin retirarlo de la incubadora. Se realizaron revisiones cada 2 semanas mientras estaba ingresado y luego cada 15-30 días en consultas externas hasta la vascularización retiniana completa, la regresión de la retinopatía o la estabilización de las secuelas.

Para el estudio se consideró ROP grave a aquella con estadio III o superior. Analizamos la incidencia global y anual, así como la influencia del peso al nacimiento y de la edad gestacional en el desarrollo y gravedad de la retinopatía del prematuro.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS para Windows versión 17.0.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, USA). Para el estudio descriptivo se calcularán la media, la desviación estándar (DE) y el rango de todas las variables cuantitativas. El análisis univariante se realizó mediante una prueba de t de Student y para las variables cualitativas un test de Fisher y un test de contraste ANOVA, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron un total de 897 recién nacidos prematuros, con peso medio al nacimiento de 1141,8 g (DE 264,2 g, rango 420-1800 g) y edad gestacional media de 29,1 semanas (DE 2,2, rango 23-34).

- Cualquier estadio de ROP con enfermedad plus en zona I.
- Estadio III sin enfermedad plus en zona I.
- Estadio II o III con enfermedad plus en zona II.

ETROP, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity.
ROP, Retinopatía del prematuro.

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento. ETROP Cooperative Group.

	Nº casos (%)
No ROP	583 (65%)
ROP estadio I-II	133 (14.8%)
ROP estadio III-V	181 (20.2%)

ROP, Retinopatía del prematuro.

Tabla 2. Número de niños con retinopatía del prematuro.

	Recién nacido sin ROP grave	Recién nacido con ROP grave
Peso al nacimiento (gramos)	1203.5	897.9*
Edad de gestación (semanas)	29.6	26.9*

ROP, Retinopatía del prematuro.
* $p = 0.000$

Tabla 3. Características de las poblaciones con/sin ROP grave.

Fueron 471 varones (52.5%) y 426 hembras (47.5%). El porcentaje de niños que entraron en el programa de cribado de ROP según el peso se muestra en la figura 1. El porcentaje de niños con rango de 300 a 749 gramos pasó del 3,8 % en el intervalo entre 1992 y 1997, al 7,7 % en el intervalo de 2004 a 2009. Había diferencias significativas entre grupos ($p=0.000$) con los datos absolutos.

El 35% de los casos (314 niños) presentó algún grado de retinopatía del prematuro (Tabla 2). Un 20.2% de la muestra desarrolló retinopatía grave (181 niños), de los cuales 143 casos (79%) precisaron tratamiento por alcanzar un estadio umbral. En el resto, la retinopatía regresó espontáneamente. Sólo un 15,4 % del total de los niños que han entrado en el programa necesitaron tratamiento.

En el análisis univariante, tanto la edad gestacional como el peso al nacimiento se asocian al desarrollo y la gravedad de la retinopatía. La tabla 3 muestra las características de las poblaciones estudiadas (prematuros con ROP grave frente a los que no la tenían) con las variables analizadas.

El riesgo de desarrollar ROP aumenta cuanto menor es la edad gestacional y cuanto menor es el peso al nacimiento. La relación de ROP con los rangos de la edad gestacional y el peso al nacimiento, se muestra

	1001-1000	1250-1500	1000-1249	750-999	500-749
No ROP	34 (38.3%)	247 (88.2%)	201 (72.3%)	54 (34.7%)	5 (8.3%)
ROP estadio I-II	3 (3.5%)	22 (7.8%)	47 (17%)	51 (33.3%)	10 (16.7%)
ROP estadio III-V	4 (4.5%)	11 (4%)	29 (10.5%)	92 (42%)	45 (75%)
Total	61	280	277	218	60

Tabla 4. Número de casos con diferentes estadios de ROP en relación al peso al nacimiento en gramos. (p=0.000)

	Grupo observado	Grupo tratado
Peso al nacimiento (gramos)	1194.8	862.9*
Edad de gestación (semanas)	29.6	26.7*

Tabla 6. Características de las poblaciones observadas/tratadas.

en las tablas 4 y 5. El 75 % de los que pesaron menos de 750 gr. al nacer presentaron ROP grave, frente a solo el 10 % de los que pesaron entre 1000 y 1249 gr. Las diferencias fueron significativas entre los grupos (p=0.000). En cuanto a la inmadurez, el 90.3 % de los niños que nacieron con menos de 26 semanas desarrollaron al menos un estadio III, el porcentaje descendió al 28,4 % entre las 26 y 29 semanas y fue sólo del 3,7% en los que nacieron con más de 29 semanas.

En la tabla 6, se muestran las características en edad de gestación y peso al nacimiento del grupo que presentó estadio umbral, y por ello precisó de tratamiento con crioterapia o fotocoagulación, frente a los que no hubo que tratar (p=0.000).

Discusión

La retinopatía del prematuro es la principal causa de ceguera en niños. Incluso hoy en día, el 10 % de los pretérminos, a pesar de un adecuado manejo, tienen secuelas anatómicas y funcionales graves por la ROP⁹.

El avance en las técnicas de neonatología ha permitido que un mayor número de niños con gran inmadurez salga adelante. Como se ve en nuestro trabajo, el porcentaje de niños del programa con peso al nacimiento menor de 750 gramos se ha duplicado, pasando del 3,7 % entre 1992 y 1997 al 7,7 % entre 2004 y 2009 (Figura 1) . Las diferencias eran significativas desde el punto de vista estadístico. El 75 % de ellos va a evolucionar a estadio III y la mayoría necesitó tratamiento.

La incidencia de ROP en nuestra serie fue del 35 %

	30-34	26-29	23-25
No ROP	348 (86.6%)	234 (51.3%)	1 (2.4%)
ROP estadio I-II	39 (9.7%)	91 (20.1%)	3 (7.3%)
ROP estadio III-V	15 (3.7%)	129 (28.4%)	37 (90.3%)
Total	402	454	41

Tabla 5. Número de casos con diferentes estadios de ROP en relación a la edad gestacional (semanas). (p=0.000)

se acerca a la de otros autores. En las series internacionales destaca la serie de Chiang en Nueva York¹⁴, con una incidencia del 27,3 % ; Larsson el 36,4 % (17), en el rango más alto están el CRYO-ROP con una incidencia del 65,8 % y el ET-ROP del 68 % (9,11). En estos dos últimos, los criterios de inclusión son más estrictos (peso al nacimiento ≤ 1250 gr). En nuestro país, los resultados son similares a los nuestros, situándose entre el 29,2 % y el 31% (15,16), por suerte sólo la mitad, el 15,4 % del total de nuestros pretérminos alcanzaron valores umbral y tuvieron que ser tratados.

La etiología de la ROP es todavía desconocida, y se cree que es de origen multifactorial. Los factores de riesgo conocidos son la edad de gestación, el peso al nacimiento y los parámetros de la oxigenoterapia¹¹. Sin embargo no son los únicos y en diferentes series aparecen la persistencia de conducto arterial, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular, transfusión, candidemia¹⁸⁻²¹.

El peso al nacimiento es una factor de riesgo constante^{6,7,16}, guardando una relación inversa. El 88,2 % de los niños con peso entre 1250 y 1500 gr no desarrollaron ningún estadio de ROP frente al 75 % de los niños con pesos por debajo de 750 que desarrollaron un estadio III.

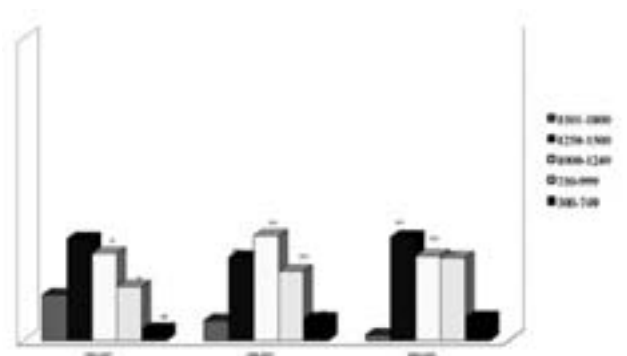


Figura 1. Gráfico de barras, eje vertical porcentaje de niños incluidos en el programa y eje horizontal, rango de pesos al nacimiento, en gramos. (p=0.000)

La inmadurez, probablemente, sea el factor más importante¹⁶. El 90 % de los pretérminos de menos de 26 semanas presentaron una ROP en estadio III, frente al 3,7 % de los nacidos entre la semana 30 y 34. En el desarrollo vascular de la retina, hasta la semana 21 los vasos proceden de células precursoras vasculares, en este momento los vasos se han formado sólo en la zona 1, mientras que a partir de la semana 22 la formación vascular se completa por la angiogénesis inducida principalmente por el Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Cuanto más precoz en el desarrollo se produzca el ambiente rico en oxígeno y la toxicidad endotelial, más próximo a la zona 1 se encuentra la patología, con mayor incidencia de formas más graves y peor respuesta al tratamiento^{22,23}.

Recientemente, sabemos que el tratamiento de elección de las lesiones en zona 1 es el bevacizumab intravítreo, que produce menor recurrencia que el laser convencional (6 % versus 42 %), la localización de las lesiones está relacionada con la edad de gestación²³.

Desde que en 1988 se demostrara el beneficio del tratamiento con crioterapia de los casos de ROP graves, algunas sociedades científicas han realizado recomendaciones para el cribado y tratamiento de la ROP, como es el caso de la American Academy of Pediatrics¹², el Royal College of Paediatrics and Child Health²⁴ y el Royal College of Ophthalmologists²⁵, y la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología⁸.

El objetivo es el diagnóstico precoz y optimizar los recursos, de tal forma que podamos detectar y tratar a tiempo los casos que evolucionarían espontáneamente a la ceguera. Nosotros seguimos utilizando los criterios de inclusión del peso al nacimiento ≤ 1500 gr, la edad gestacional ≤ 32 semanas de gestación y la primera exploración a las 4 semanas.

Los mayores de 1500 gr y con factores de riesgo respiratorios, les seguimos incluyendo, es un criterio subjetivo de los propios pediatras. Entre 1992 y 1997 representaban un 15,3 % del total de niños incluidos en el programa, frente a sólo el 1,9 % en el periodo de 2004 a 2009. Creemos que indica una mayor confianza en el programa y una mayor experiencia, basada en el análisis de los propios resultados. No obstante, un 6,5% de estos niños, llegan a presentar un estadio 3, aunque sólo uno, en este largo periodo de tiempo, precisó tratamiento.

Los avances de los cuidados neonatales han hecho que cada vez más niños prematuros y de menor peso sobrevivan, por lo que nos encontramos con retinopatías severas a pesar de un diagnóstico precoz, incluso cuando se siguen las recomendaciones de las sociedades científicas. La optimización en las indicaciones de la fotocoagulación y recientemente, el uso de bevacizumab intraocular, ha mejorado el pronóstico de estos niños, a pesar de lo cual debemos seguir investigando nuevas estrategias y tratamientos ya que aún nos encontramos lejos de una solución en todos los casos.

Bibliografía

1. Purohit DM, Ellison RC, Zieler S et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3025 premature infants. *Pediatrics* 1985;76:339-344.
2. Anderson CL, Stewarts J. Retinopatía de la prematuridad. En: Cloherty JP, Stark AR, editores. Manual de cuidados neonatales. 3.ª ed. Barcelona: Masson; 1999. p. 721-726.
3. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. *Pediatrics* 1999;104:26.
4. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:S13–S18.
5. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*.1984;74:127–33.
6. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471–479.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110–1118.
8. Castro-Conde JR, Echániz-Urcelay I, Botet-Mussons F et al. (Comisión de estándares de la Sociedad Española de Neonatología). Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención y el cribado y el tratamiento. *An Pediatr(Barc)* 2009;71:514–523.
9. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–1696.

10. Montañez FJ, Olea JL. Once años de experiencia en el manejo de la retinopatía del prematuro en las Islas Baleares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 713-718.
11. Olea JL, Corretger FJ, Salvat M et al. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad. *An Esp Pediatría* 1997; 47:172-176.
12. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. *Pediatrics* 2006;117:572-576.
13. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:91-99.
14. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000. *Ophthalmology* 2004; 111:1317-1325.
15. Granauer N, Iriundo-Sanz A, Serra-Castanera J et al. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr.* 2003;58:471-477.
16. Martín-Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatr* 2003;58:156-161.
17. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-1126.
18. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-668.
19. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:268-271.
20. Clarck C, Gibbs JA, Maniello R et al. Blood transfusion: a possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:537-539.
21. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-657.
22. Flynn JT, Chang-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.
23. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. *N Eng J Med* 2011; 364:603-615.
24. Royal College of Paediatrics and Child Health. Report of Joint Working party of Royal College of ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity: Guidelines for screening and treatment. *Early Hum Dev.* 1996;46:239-58
25. Royal College of Ophthalmologists. UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. December 2007. Disponible en: www.rcophth.ac.uk y www.rcpch.ac.uk

