

## Prevalencia y características de la retinopatía del prematuro Prevalence and characteristics of retinopathy of prematurity

Zamira Yessilla Maltez Licona\* Diego Alberto Mejía Gaido\*\*

Joaquín Velásquez Zavala\*\*\* Nelly Alejandra Suazo Mejía\*\*\*\*

\*Residente de Pediatría III UNAH-VS \*\*Oftalmólogo HNMCR

\*\*\*Pediatría HNMCR \*\*\*\*Licenciada en Enfermería, Jefe Programa Canguro

Correspondencia: maltez85@hotmail.com

### Resumen

**Antecedentes y Objetivos:** La retinopatía del prematuro (ROP) se caracteriza por un desarrollo anormal de los vasos sanguíneos en la retina de los prematuros; Las formas graves traen como consecuencia el desprendimiento de retina y la ceguera. En el Hospital Nacional Mario Catarino Rivas (HNMCR) nacen al año más de 7000 recién nacidos, de los cuales el 21% son prematuros, y muchos de estos prematuros desarrollan ROP. Por esto se quiso conocer la prevalencia y caracterización de la retinopatía en estos pacientes. **Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo en el HNMCR, en la unidad de neonatología y su Programa Madre Canguro. Los datos se obtuvieron del expediente médico y a cada uno de los prematuros se les realizó oftalmoscopia indirecta para detectar la presencia de ROP o no, y clasificar el tipo de ROP según la clasificación internacional de ROP (ICROP). Se enrolaron 130 prematuros. **Resultados:** 37% (n=48) tenían Retinopatía del prematuro; el 7% desarrolló retinopatía con enfermedad umbral y necesitaron tratamiento, y el 30% restante tenían enfermedad pre umbral. La ROP es más frecuente en menores de 1250 gramos y menores de 32 semanas (OR: 14 [3.9522-52.7650] y OR:7 [2.9365-16.9684]) respectivamente). **Conclusiones:** Cuanto menor es el peso y la edad gestacional, mayor es la incidencia de ROP.

### Palabras Clave

Prematuro, Retinopatía de la prematuridad, Terapia por Inhalación de Oxígeno.

### Abstract

**Background and objectives:** Retinopathy of

prematurity (ROP) is characterized by abnor mal development of blood vessels in the retina of premature babies; severe forms result in retinal detachment and blindness. At the National Hospital Mario Catarino Rivas (HNMCR) there are born over 7000 infants every year, of which 21% are premature. Many of these patients develop ROP. This study was conducted in order to know the prevalence and characterization of retinopathy in these patients. **Patients and Methods:** A retrospective descriptive study was conducted at the HNMCR in the Kangaroo Mother Program at the neonatal unit. The information was obtained from the medical history and indirect ophthalmoscopy was performed. The ROP was classified according to the International Classification of ROP (ICROP). 130 preterm infants were enrolled. **Results:** 37% (n = 48%) of cases had retinopathy of prematurity; 7% developed retinopathy with threshold disease and needed treatment, and 30% had pre-threshold disease. Incidence of ROP increased 14 times in babies that weight less than 1250 grams and 7 times greater in younger than 32 weeks of gestation (OR: 14 [3.9522-52.7650] y OR:7 [2.9365-16.9684]). **Conclusions:** The lower the birth weight and gestational age, the higher the incidence.

### Keywords

Infant Premature, Retinopathy of Prematurity, Oxygen Inhalation Therapy.

### Introducción

Anualmente ocurren en el mundo cuatro millones de muertes neonatales debido a problemas asociados a la prematuridad. Los recientes avances en la neonatología, han favorecido el

aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes. Sin embargo, ciertos tratamientos practicados en los muy inmaduros, necesarios para asegurar la supervivencia, aumentan el riesgo de Retinopatía del prematuro (ROP).<sup>(1,2)</sup>

La ROP es la principal causa de ceguera infantil. Es una enfermedad ocular provocada por una alteración de la vasculogénesis de la retina que puede llevar a su desarrollo anormal y a la pérdida total o parcial de la visión. A nivel mundial 60.000 niños son ciegos o tienen un compromiso visual severo debido a ROP. En América latina la ROP constituye la primera causa de ceguera infantil (25 mil ciegos).

Existen 2 grandes estudios sobre la ROP. El estudio multicéntrico de crioterapia para ROP (CRYO-ROP) y el estudio clínico de tratamiento temprano de la ROP (ET-ROP), realizado 15 años más tarde que el CRYO-ROP, ya en pleno siglo XXI. Ambos encontraron una incidencia similar del 68%, pero en el segundo, se obtuvo mayor incidencia de ROP grave.<sup>(1, 2)</sup>

En Honduras, Velásquez y colaboradores reportaron la carga de la enfermedad en los prematuros del HNMCR. Los datos recolectados desde 2007 al 2011, donde se evaluaron 242 prematuros, reportaron una prevalencia de ROP del 43%. El 55% (n=133) resolvieron espontáneamente, el 17% (42) se trataron con fotocoagulación y el 10% (n=24) quedaron ciegos.<sup>(3)</sup>

Para entender esta enfermedad se debe conocer el desarrollo del ojo desde la embriogénesis de la retina; antes de las 15 semanas de gestación (SG) no existe vascularización en la retina. A partir de las 15 y 18 SG los vasos retinianos comienzan un crecimiento centrífugo desde el nervio óptico hasta la ora serrata, y se extiende hacia la periferia hasta alcanzar el lado nasal aproximadamente a las 36 semanas. El proceso se completa del lado temporal alrededor de las 40 semanas y la vascularización es progresiva.

Es así que los niños que nacen prematuros tienen una vascularización retiniana incom-

pleta, y forman cortos circuitos arterio-venosos en el límite de la zona vascular con la avascular. A partir de estos shunts o cortocircuitos se pueden formar membranas fibrovasculares que crecen hacia el vítreo llevando a un desprendimiento de retina traccional parcial o total con pérdida de la visión.<sup>(4, 5)</sup>

Este proceso puede verse afectado por diversos factores de riesgo, pero lo fundamental es la alteración oxidativa del normal desarrollo vascular retiniano. La hipoxia permite la acumulación de radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actúan en el tejido retiniano en la fase de reperfusión; la hipercapnia produce efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos, incrementando la exposición de la retina al oxígeno; Además, la acidosis marcada produce neovascularización.

La sepsis favorece a la hipoxia y acidosis, y produce la liberación de endotoxinas por los gérmenes que producen un efecto nocivo en la retina inmadura. Además, la sepsis por *Cándida* aumenta la severidad de ROP. Por lo tanto, la ROP se entiende como un proceso de dos fases: una fase aguda, generada por la hiperoxia relativa del medio ambiente extrauterino, caracterizado por vasoobliteración y no vascularización de la retina anterior, y una fase crónica definida por vasoproliferación.<sup>(4, 5)</sup>

Muchos son los factores de riesgo que se plantean. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento análogo a la insulina (IGF-1) son los responsables del desarrollo vascular anormal y los actuantes en la patogénesis de la ROP; pero sin duda la inmadurez, la administración de oxígeno y los factores derivados de la prematuridad, continúan siendo los factores principales entre otros.<sup>(5)</sup> Se utiliza la clasificación Internacional de ROP (ICROP/84), según localización, severidad, extensión y presencia o ausencia de Enfermedad plus.<sup>(2, 6)</sup>

La detección precoz es la base de un tratamiento útil durante la fase activa de la enfermedad. Debe realizarse la oftalmoscopia indirecta para detección y manejo temprana de la enfermedad 4-6 semanas después del nacimiento.<sup>(1)</sup>

El tratamiento estándar para la retinopatía del prematuro es la fotocoagulación con láser de la retina no vascularizada. Pero recientemente, en el 2007, la FDA aprobó el uso de Becacizumab o Avastin intravítreo (MR) para la ROP. El Becacizumab muestra una eficacia significativa para la enfermedad de la zona I. Los resultados por el uso de MR plantean menos miopía y deja la retina periférica y la mácula intacta, con campos visuales y potencialmente mejor agudeza visual.(7, 8)

## Pacientes y Métodos

El estudio se realizó en la unidad del programa madre canguro del HNMCR. Es un estudio descriptivo-retrospectivo, donde se incluyeron todos los recién nacidos prematuros menores o iguales a 36 SG durante el año 2012.

El estudio fue autorizado por el comité de ética de la institución. Se obtuvo consentimiento informado de los padres/encargados legales. Para recolectar la información se llenó un formulario en base al expediente clínico y a la evaluación del fondo de ojo del oftalmólogo.

Los datos obtenidos del expediente clínico son edad gestacional por medio del método de Ballard, el género, si fué embarazo múltiple, y si en el momento de nacimiento, se realizó maniobras de reanimación, apgar al minuto y a los 5 minutos. En la historia médica si presentó apneas, estuvo expuesto a la luz de fototerapia, número de días de oxigenoterapia, recibió transfusión de sangre, se le realizó exanguinotransfusiones y la presencia de sepsis. Para realizar el fondo de ojo se produjo midriasis farmacológica con colirios de fenilefrina al 2,5% y ciclopentolato al 0,5%, y con un oftalmoscopio binocular indirecto y una lupa de 28 diotrias el oftalmólogo definió la presencia o no de retinopatía y la clasificó según la clasificación internacional y dividiéndola en grupos según el grado de presentación. Se definió como caso a todos los niños prematuros que presentaron algún grado de retinopatía del prematuro (ya sea preumbral o umbral) y control a los niños prematuros con fondo de ojo normal.

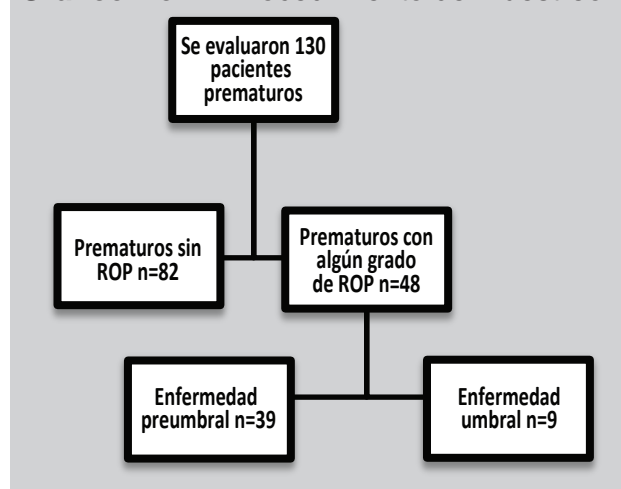
En el Gráfico No.1 se puede observar la distribución de los pacientes que ingresaron al estudio.

Finalmente, una vez recolectada la información, el proceso y diseño de la base de datos se realizó en el programa Epi info 3.02. Para el análisis estadístico se aplicaron medidas de tendencia central, medidas de asociación y pruebas de significancia estadística (razón de disparidad con intervalo de confianza del 95%(IC-95%) para edad gestacional y peso al nacer. Otros factores de riesgo se analizaron con medidas de frecuencia (proporción). Para presentar los datos se utilizó el software Microsoft Excel 2003-2007.

## Resultados

Se revisaron en total 130 recién nacidos prematuros durante el año 2012. El 63% (n=82) no tenían ROP. El 37% de los casos (n=48) presentó algún grado de retinopatía del prematuro.

**Gráfico No. 1:** Procedimiento de muestreo



Las características de edad gestacional y el peso al nacer de la población en estudio, se pueden observar en la Tabla No.1. El peso medio de los niños sin ROP fue de 1617.2g al nacimiento y la edad gestacional media de 32.0 semanas. Los niños que desarrollaron algún grado de ROP tenían una edad media de 30 SG y peso medio de 1400 gramos.

**Tabla No. 1:** Peso y edad gestacional de los prematuros.

Descripción	No ROP		ROP			
			Pre-umbral		umbral	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	82	(63)	39	(30)	9	(7)
EG media	32		30.8		30.4	
<28 SG	0	(0)	2	(1.5)	0	(0)
28-32 SG	34	(26)	31	(24)	7	(5)
33-36 SG	48	(37)	6	(4.5)	2	(1.5)
PM gramos	1617		1500		1424	
500-750	0	(0)	1	(1)	0	(0)
751-1000	0	(0)	4	(3)	2	(1.5)
1001-1250	3	(2)	8	(6)	2	(1.5)
1252-1500	25	(19)	10	(8)	2	(1.5)
1501-2000	48	(37)	14	(11)	3	(2)
2001-2500	3	(2)	1	(1)	0	(0)
2501-3000	3	(2)	1	(1)	0	(0)

ROP: Retinopatía del prematuro, EG: Edad Gestacional, SG: semanas de gestación, PM: peso medio.

Se buscó la asociación entre estas con la ROP (Tabla No.2) y se encontró que la ROP se incrementa 14 veces cuando el peso es menor o igual a 1250 gramos [IC-95%: 3.9522- 52.7650] y 7 veces más frecuente en prematuros de 32 semanas de gestación o menos [IC-95%: 2.9365- 16.9684].

**Tabla No. 2:** Asociación del peso y edad gestacional al nacer con la ROP.

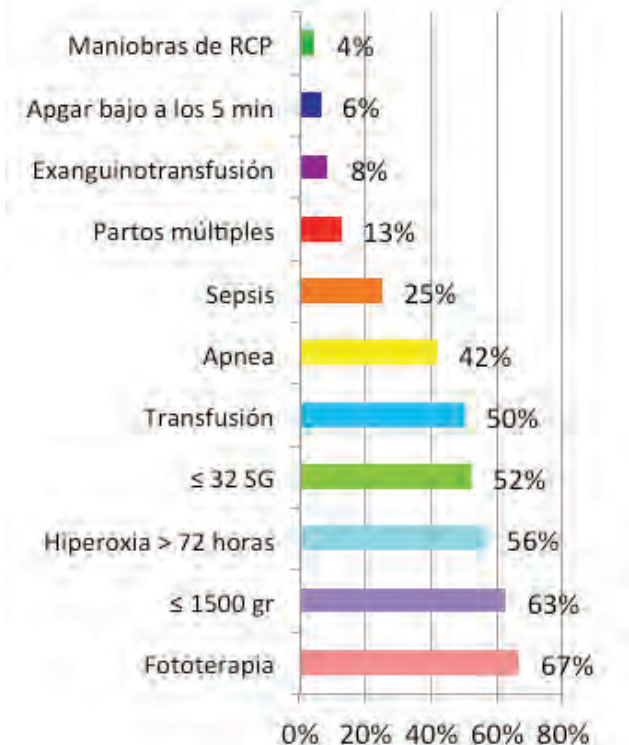
Descripción	OR	IC-95%
≤1250 gr	14.44	3.9522-52.7650
≤1500gr	3.5	1.6513-7.3338
≤ 32 SG	7.06	2.9365-16.9684

SG: semana de gestación, OR: Razón de disparidad, IC-95%: intervalo de confianza del 95%.

La distribución por género de la retinopatía fue de 52% en los varones y 48% en las mujeres.

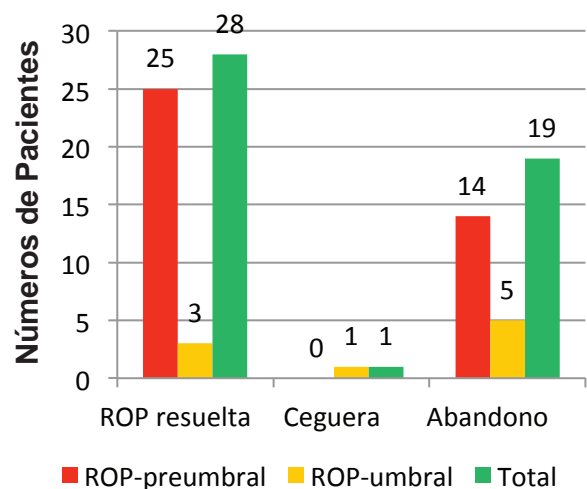
En la gráfica No. 2 se muestran los factores de riesgo relacionados a la Retinopatía del prematuro. En esta sección se analizó únicamente a los prematuros que desarrollaron la ROP. Resalta a la vista que el uso de oxígeno mayor a 72 horas y la fototerapia corresponden

a los factores de riesgo más frecuente, seguido del peso menor a 1500 gramos al nacer.

**Gráfica No. 2:** Factores asociados a la ROP

RCP: Reanimación cardiopulmonar, SG: semana gestacional.

En cuanto a la evolución de los pacientes con ROP (ver gráfica No. 3), 19 prematuros abandonaron tratamiento, 28 resolvieron su retinopatía y un paciente que pertenecía al grupo umbral quedó ciego.

**Gráfica No. 3:** Distribución del número de pacientes con ROP según su evolución.

## 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 ROP.<sup>(9, 10)</sup>

El avance en las técnicas de neonatología ha permitido que un mayor número de niños con gran inmadurez salga adelante, pero en nuestro medio y en nuestros hospitales, debido a la carencia de insumos y personal, tenemos baja sobrevivencia de los pacientes con peso menores a 750grs y menores a 28 semanas de gestación. La incidencia de ROP en este fue del 37%, la cual se acerca a la de otros autores.

En las series internacionales destaca la serie de Chiang en Nueva York,<sup>(11)</sup> con una incidencia del 27,3%; Larsson el 36,4%,<sup>(12)</sup> en el rango más alto están el CRYO-ROP con una incidencia del 65,8% y el ET-ROP del 68%.<sup>(13, 14)</sup> En estos dos últimos, los criterios de inclusión son más estrictos (peso al nacimiento  $\leq 1250$  gr). Los estudios previos en Honduras, reportan resultados similares entre el 35% y el 43%;<sup>(3)</sup> lo positivo es que menos de la mitad, el 7% del total de 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 oxigenoterapia.<sup>(15)</sup> Sin embargo no son los únicos y en diferentes series aparecen la persistencia de conducto arterioso displasia broncopulmonar, hemorragia inter-ventricular, transfusión la candidemia.<sup>(16, 17)</sup>

Los factores de riesgo relacionados a la Retinopatía del prematuro más frecuentes fueron la fototerapia en el 67% de los prematuros con ROP, peso menor o igual a 1500 gramos en el 63% e hiperoxia en el 56%. La Candidemia, Persistencia del Conducto Arterioso, Hemorragia Intraventricular, entre otras; no fueron comprobadas por la falta de equipo y personal de apoyo en nuestras unidades de atención neonatal. El peso al nacimiento es un factor

de riesgo constante,<sup>(18-20)</sup> guardando una relación inversa.

Los pacientes con ROP ya sea enfermedad umbral o pre umbral se presentaron con mayor frecuencia en los niños con peso entre 1250 y 2000 gr. estando todo esto relacionado directamente a la situación de nuestro hospital, donde los prematuros que tiene mayor probabilidad de sobrevivir son los que tienen mayor peso al nacer y mayor edad gestacional. La inmadurez, probablemente, sea el factor más importante.<sup>(20)</sup>

No demostrable ante la corta sobrevida en este grupo de edad. 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 factor de crecimiento del endotelio Vascular (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.<sup>(21, 22)</sup>

El 56% de los pacientes presentó exposición al oxígeno y requirieron tratamiento un 33% de estos por presentar formas graves de la enfermedad.

Desde que en 1988 se demostró el beneficio del tratamiento con crioterapia de los casos de ROP graves. Recientemente, sabemos que el tratamiento de elección de las lesiones en zona 1 es el Becacizumab intravítreo, que produce menor recurrencia que el Laser Convencional (6% versus 42%).<sup>(22)</sup> Algunas sociedades científicas han realizado recomendaciones para el cribado y tratamiento de la ROP, como es el caso de la American Academy of Pediatrics, El Royal College of Paediatrics and Child Health, el Royal College of Ophthalmologists y la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología.<sup>(23-26)</sup> A nuestros pacientes les realizamos una combinación de becacizumab y terapia con laser y no sola, especialmente a los que

tenían indicación de su uso (ROP en zona I) considerando el alto número de abandono con el que contamos y el pobre seguimiento que podríamos ofrecerles a los pacientes.

El objetivo es el diagnóstico precoz y optimi-

zar los recursos, de tal forma que podamos detectar y tratar a tiempo los casos que evolucionarían espontáneamente a la ceguera. Como es el lamentable caso del paciente que ocasionó la ceguera por haber sido referido de forma tardío.

## Bibliografía

- Zimmermann CJ, Fortes FJ, Tartarella MB, Zin A, Dorneles JI Jr. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clinical Ophthalmology* 2011;5: 1687–1695.
- Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18(3):228–234.
- Velásquez J, Mejía D, Suazo N. Retinopatía del prematuro en el Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas de Honduras. *Rev Med Hondur* 2012;2(80):47-52.
- Peirovifar A, Gharehbaghi MM, Gharabaghi PM, Sadeghi K. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Singapore Med J.* 2013; 54(12):709-12.
- Yenice O, Çerman E, Ashour A, Firat R, Haklar G, Sirikci O. Et. al. Serum Erythropoietin, Insulin-like Growth Factor 1, and Vascular Endothelial Growth Factor in Etiopathogenesis of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013; 44(6):549-554.
- International committee for the Classification of retinopathy of prematurity. The International classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999.
- Nicoara SD, Cristian C, Irimescu I, Stefanut A, Zaharte G. Diode Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: Outcomes After 7 Years of Treatment. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2013;20(10):1-7.
- Shaw J, Mintz-Hittner H, Quinn G, Wallace D. Study of Bevacizumab for ROP Sparks Controversy. *N Engl J Med* 2011; 364(7):603–615.
- Phelps DL, Watts JL. Disminución precoz de la luz para prevenir la retinopatía del prematuro en lactantes de muy bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Chávez PI, Sanz PR, González RN, Rodríguez D. Retinopatía de la prematuridad. Estudio en la provincia de Camagüey. *Archivo Médico de Camagüey* 2007; 11(4):1025-0255.
- Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 200. *Ophthalmology* 2004; 111:1317-1325.
- 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.

13. 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.
14. Olea JL, Corretger FJ, Salvat M et al. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad. *An Esp Pediatría* 1997; 47:172-176.
15. A. O'Connor<sup>1</sup>, C. Wilson, A. Fielder. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye* 2007;21:1254–1260. doi:10.1038/sj.eye.6702838.
16. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-668.
17. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101:654-657.
18. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471–479.
19. 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.
20. Martín-Begué N, López JP. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatr* 2003;58:156-161.
21. 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.
22. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEATROP Cooperative Group. *N Eng J Med* 2011; 364:603-615.
23. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572–576.
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](http://www.rcophth.ac.uk) y [www.rcpch.ac.uk](http://www.rcpch.ac.uk).
26. 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.