

La retina como ventana del cerebro en los neonatos vulnerables

Hace 50 años, Kinsey publicó los resultados del estudio cooperativo de lo que entonces se denominaba fibroplasia retrolental (FRL) y el empleo de oxígeno¹. Este estudio multicéntrico incluyó a los recién nacidos que pesaron menos de 1,5 kg y sobrevivieron las primeras 48 horas. De los 590 supervivientes sometidos a una exploración ocular adecuada, 533 habían recibido oxígeno restringido y 53 oxígeno rutinario. De los recién nacidos que habían recibido oxígeno rutinario, 38 (75%) mostraban las alteraciones vasculares propias de la FRL (retinopatía de la prematuridad [RP] estadio 1-3) y 12 (25%) una FRL cicatricial (RP estadio 4-5). De los 533 recién nacidos con oxígeno restringido, 178 (33%) tenían las alteraciones vasculares de la FRL y 35 (7%) una FRL cicatricial. Este ensayo, patrocinado por la National Society for the Prevention of Blindness y el National Institute of Neurological Disease and Blindness, consiguió detener el indiscriminado empleo del oxígeno que había sido responsable de la ceguera de millares de niños. Esta desgracia terapéutica se produjo por la capacidad de la medicina de introducir la tecnología del oxígeno suplementario en las incubadoras sin formas de medir el impacto fisiológico sobre el recién nacido pretérmino. En aquel momento no se podía determinar constantemente la gasometría arterial ni existía un sistema uniforme de clasificación de la RP, y eran pocas las oportunidades de colaboración entre neonatólogos, oftalmólogos, especialistas en el desarrollo neurológico y epidemiólogos²⁻⁴. A partir de este estudio, y del sistema legal rápida y vigorosamente defendido por la American Bar, se instauró en las unidades de cuidados intensivos neonatales una pauta de oxígeno suplementario restringida a menos del 40%. En 1960, Avery mostró la cara oculta de esta era de restricción del oxígeno al demostrar que algunos recién nacidos con dificultad respiratoria necesitaban más oxígeno del que recibían⁵. Poco después, Alison McDonald examinó el seguimiento durante 6-8 años de 1.081 niños británicos de peso al nacimiento inferior a 1,8 kg y que formaron parte del estudio Medical Research Council (MRC). McDonald observó una correlación entre el síndrome de parálisis cerebral espástica dipléjica y la duración del tratamiento con oxígeno de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria⁶ (SDR). Los recién nacidos que recibieron una oxigenoterapia prolongada tenían menores tasas de diplejía, aunque la combinación de SDR y la necesidad de oxígeno aumentaron su riesgo de FRL.

Los avances en la medicina neonatal, la biología del desarrollo y la investigación han desembocado en una nueva epidemia de RP⁷⁻⁸. Esta epidemia está asociada con el aumento de la supervivencia de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacimiento y pretérminos extremos, especialmente en los límites de la viabilidad⁹⁻¹¹

(23-25 semanas). Lo que ahora sabemos es que los recién nacidos más enfermos e inmaduros muestran el máximo riesgo de RP grave y RP de la zona 1. En el estudio Cryo-ROP, los recién nacidos sometidos a criocirugía mostraron una disminución de la estructura retiniana desfavorable del 44 al 26% (reducción absoluta del riesgo 18%; IC 95%: 9-27%). Sin embargo, el riesgo de agudeza visual desfavorable en la primera infancia disminuyó del 63 al 51% (reducción absoluta del riesgo 12%; IC 95%: 3-21%). En conjunto, los campos visuales de los ojos con visión promediaron 51 (11,8) grados, frente a 58 (14,5) grados en los ojos de control¹²⁻¹³. Sin embargo, donde las limitaciones de la criocirugía fueron más evidentes fue en la zona 1: el 94% de los recién nacidos tratados y el 88% de los no tratados tuvo una visión funcional desfavorable, medida por los enrejados de Teller¹⁴.

También creemos que, pese a los avances en la medicina materno-fetal, la asistencia respiratoria, nutricional y oftalmológica, es necesaria la comprensión de los factores modificables en las vías causales involucradas en los recién nacidos que necesitarán intervención por una RP umbral. Un resultado secundario del estado funcional a los 5,5 años de edad del estudio Cryo-ROP ofreció un apoyo importante a este punto de vista¹⁵. Este análisis incluyó a los 1.063 niños de la 5-Center Extended Natural History Cohort y a 223 de la cohorte asignada al azar, en la que los niños con retinopatía umbral de la prematuridad fueron asignados aleatoriamente a criocirugía. El examen del estado funcional a los 5,5 años de edad de los niños de la cohorte de historia natural del ensayo Cryo-ROP demostró que los factores que desembocarían en la disminución de la gravedad de la RP se asocian con un aumento de las capacidades del desarrollo acerca de la movilidad, el autocuidado, la continencia y las comunicativas-cognitivas sociales. Entre los 134 niños con agudeza visual favorable a los 5,5 años de edad, el 25% tenía limitaciones funcionales de autocuidado, el 22% de comunicación-cognitiva social, el 5% de motilidad y el 5% de continencia. Entre los 82 niños con estado desfavorable de la agudeza visual, tenía discapacidad de autocuidado el 77%, de comunicación-cognitiva social el 66%, de continencia el 50% y motora el 43% ($p < 0,001$).

El trabajo de Löfqvist y sus colegas suecos (en este número de *Pediatrics*) cobra importancia a la luz de estos datos¹⁶. Este estudio prospectivo de neonatos pretérmino extremos (mediana de edad gestacional 27,6 semanas, mediana de peso al nacimiento 935 gramos) examinó la relación entre inhibición del crecimiento vascular retiniano, medida por el estadio de RP, el crecimiento cerebral, medido secuencialmente por el perímetro craneal y el factor insulíniforme de crecimiento

(IGF-1), una proteína sérica que modifica la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular¹⁴ (VEGF). El hallazgo clave fue que los recién nacidos que no desarrollaron RP mostraron la mínima inhibición del perímetro craneal entre el nacimiento y las 31 semanas de edad posmenstrual (PMA). Los que mostraron la inhibición más intensa del perímetro craneal tuvieron la máxima tasa de RP en la ZONA 1 y el tipo más grave de RP. Si un niño muestra, a las 31 semanas, un perímetro craneal de 0,5 desviaciones estándar menos que otro de la misma edad, el riesgo de RP proliferativa se dobla (aumenta en un 97%). A las 31 semanas de PMA, la probabilidad de desarrollar una RP grave (\geq estadio 3) es 5 veces mayor si la media del perímetro craneal es inferior a $-2,5$ DE ($<$ percentil 1), comparado con $> -2,5$ DE ($>$ percentil 1). Específicamente, un recién nacido pretérmino extremo cuyo perímetro craneal fue $<$ percentil 1 a las 31 semanas de PMA tiene una probabilidad de casi 1 de cada 3 de desarrollar RP estadio 3, comparado con 1 de cada 16 con un perímetro craneal superior al percentil 1, utilizando los adecuados diagramas de crecimiento neonatal. Esto ocurrió en un marco en el que la concentración sérica media de IGF-1 y la puntuación Z del perímetro craneal estaban muy correlacionadas. Es importante señalar que los recién nacidos con y sin RP tuvieron una ingestión proteica y calórica similar.

Debemos señalar que el diseño de investigación fue de estudio de observación con un tamaño de muestra de 58. Sin embargo, las numerosas mediciones repetidas con particular atención a la medición normalizada del crecimiento, el trazado del crecimiento en diagramas adecuadamente actualizados, la recogida sistemática del IGF sérico junto con la clasificación de la RP disminuyen el riesgo de que estas observaciones se deban meramente al azar. Sin embargo, este estudio necesita confirmación, así como las definiciones apriorísticas de las prácticas nutricionales y de otro tipo que reflejan el cuidado actual de los recién nacidos pretérmino extremos en otros países, incluyendo Estados Unidos.

La lección del estudio de Löfqvist es que la RP no sólo es una alteración del desarrollo vascular de la retina, sino también de la retina neural. En el pasado, nuestra capacidad de examinar la estructura y la función cerebral estaba limitada por nuestra capacidad de comprender las vías de riesgo y resistencia en el cerebro infradesarrollado. El empleo de una cinta para medir el crecimiento cerebral es una evaluación incruenta de fácil obtención. Comprender el cambio proliferativo retiniano puede no sólo facilitar un mejor abordaje a la RP y su tratamiento, así como ayudarnos a comprender la importancia de este cambio neurovascular sobre la vulnerabilidad cerebral. En este sentido, es esencial la toma sistemática de neuroimágenes en los niños con RP grave si queremos comprender esta relación. Mediante el desarrollo de modelos que nos permiten comprender la dinámica del crecimiento cerebral y retiniano, podemos empezar a ver que la retina ocular es una ventana al cerebro. Entonces podremos empezar a comprender la histórica promesa de la medicina neonatal: intervenir ba-

sándose en los principios de la biología del desarrollo, no dañar y garantizar una supervivencia a largo plazo y sin discapacidad.

AGRADECIMIENTOS

Jen Park aportó la revisión crítica y el apoyo técnico.

MICHAEL E. MSALL, MD
University of Chicago Pritzker School of Medicine, Kennedy
Mental Retardation Center, Comer Children's y LaRabida
Children's Hospitals, Chicago, Illinois, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956;56:481-543.
2. Silverman WA. *Retrolental fibroplasia: a modern parable.* New York, NY: Grune and Stratton; 1980.
3. Jacobson RM, Feinstein AR. Oxygen as a cause of blindness in premature infants: "autopsy" of a decade of errors in clinical epidemiologic research. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1265-87.
4. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:167-74.
5. Avery ME. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr.* 1960;57:553-9.
6. McDonald AD. The etiology of spastic diplegia: a synthesis of epidemiological and pathological evidence. *Dev Med Child Neurol.* 1964;11:277-85.
7. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F240-4.
8. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, 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.* 2005;115(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/5/e518
9. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F78-82.
10. Fledelius HC, Gote H, Greisen G, Jensen H. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Copenhagen high-risk sample 1999-2001: has progress reached a plateau? *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:32-7.
11. Allegaert K, De Coen K, Devlieger H; EpiBel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:239-42.
12. Andersen CC, Phelps DL. Peripheral retinal ablation for threshold retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001693.
13. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: one-year outcome—structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1408-16.
14. Good WV, Gendron RL. Retinopathy of prematurity's turning point. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:127-8.
15. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. *Pediatrics.* 2000;106:998-1005.
16. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics.* 2006;117:1930-8.