



## ORIGINAL

# Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro<sup>☆</sup>



María J. Chaves-Samaniego<sup>a,b,\*</sup>, María C. Chaves-Samaniego<sup>c</sup>, Antonio Muñoz Hoyos<sup>d</sup> y José L. García Serrano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>d</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 27 de marzo de 2020; aceptado el 25 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 25 de julio de 2020

## PALABRAS CLAVE

Retinopatía del prematuro;  
Recién nacido prematuro;  
Ganancia de peso;  
Neovascularización retiniana;  
Respiración artificial;  
Comorbilidad

## Resumen

**Introducción:** La retinopatía del prematuro (ROP) se caracteriza por el desarrollo vascular insuficiente en la retina que, en los casos severos precisa tratamiento precoz para evitar secuelas visuales. Es actualmente la segunda causa mundial de ceguera infantil prevenible.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de casos-controles sobre 233 recién nacidos prematuros explorados entre 1999-2019.

**Resultados:** La ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas, el peso al nacer, la edad gestacional, la ventilación mecánica, las transfusiones recibidas y la presencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, mostraron diferencias significativas entre el grupo de ROP no susceptible de tratamiento frente al grupo candidato a tratamiento. La ganancia ponderal media fue  $12,75 \pm 5,99$  g/día en el grupo no susceptible de tratamiento y  $9,50 \pm 5,45$  g/día en el susceptible de tratamiento. El riesgo de ROP candidata a tratamiento se redujo progresivamente con el aumento de ganancia ponderal. La reducción del riesgo fue de 2,76 - 8,35% en ganancias de 10 g/día, y alcanza el 7,17 - 12,76% en ganancias de 20 g/día.

**Conclusiones:** El riesgo de presentar ROP severa candidata a tratamiento disminuye con el aumento de la ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas. Esta relación se mantiene en ganancias de peso > 14 g/día. Sin embargo, se deben tener en cuenta la edad gestacional y

<sup>☆</sup> Presentación parcial en congresos: 3.º Congreso Sociedad Española de Oftalmopediatría (SEDOP), 23 de septiembre de 2016, Málaga, España. World Summit on Pediatrics (WSP), 24 de junio de 2016, Oporto, Portugal.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mjchavessamaniego@gmail.com](mailto:mjchavessamaniego@gmail.com) (M.J. Chaves-Samaniego).

peso al nacer del recién nacido, la duración de la ventilación mecánica y su comorbilidad para la evaluación global del riesgo de ROP que precisa tratamiento.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Retinopathy of prematurity;  
Premature infant;  
Weight gain;  
Retinal neovascularization;  
Artificial ventilation;  
Comorbidity

## New evidence on the protector effect of weight gain in retinopathy of prematurity

### Abstract

**Introduction:** Retinopathy of prematurity (ROP) is characterised by insufficient vascular development in the retina, and requires early treatment to avoid visual disability in severe cases. ROP is currently the second leading cause of preventable child blindness in the world.

**Patients and methods:** This was an observational, retrospective, case-control study including 233 preterm infants examined between 1999 and 2019.

**Results:** Postnatal weight gain in the first 4 weeks of life, birth weight, gestational age, mechanical ventilation, transfusion, presence of sepsis, persistence of arterial ductus, necrotising enterocolitis, intraventricular haemorrhage, or periventricular leukomalacia were found to be significantly different between the ROP groups requiring and not requiring treatment. The mean postnatal weight gain in the ROP group not requiring treatment was  $12.75 \pm 5.99$  g/day, whereas it was  $9.50 \pm 5.45$  g/day in the ROP group requiring treatment. The risk of developing ROP that required treatment decreased with an increase in weight gain. The risk reduction was 2.76 - 8.35% in preterm infants gaining 10 g/day, and 7.17 - 12.76% in infants gaining 20 g/day.

**Conclusions:** The risk of developing ROP requiring treatment decreased with increasing weight gain in the first 4 weeks of life. This was applicable in infants with postnatal weight gain  $\geq 14$  g/day. However, gestational age, birth weight, time of mechanical ventilation, and comorbidity should be taken into account when evaluating the risk of ROP requiring treatment.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es una patología infantil de alta prevalencia y es actualmente la segunda causa mundial de ceguera infantil prevenible<sup>1</sup>. La ROP se caracteriza por el retraso en el desarrollo vascular retiniano, y su manifestación «plus», por la tortuosidad y dilatación vascular rápidamente progresivas en el polo posterior. La clasificación internacional de ROP comprende 5 estadios de severidad, que varían desde leves anomalías vasculares periféricas en el estadio 1, la aparición de una línea de demarcación en el estadio 2 y la neovascularización extrarretiniana en el estadio 3, hasta el desprendimiento de retina parcial o total en los estadios 4 y 5<sup>2</sup>.

La vascularización de la retina se inicia en la semana 16 de gestación y se completa entre las semanas 36-40. El desarrollo de la ROP depende tanto de factores intrínsecos de la enfermedad, como de factores iatrogénicos<sup>3</sup>. Algunos de estos factores son: baja edad gestacional, bajo peso al nacimiento, oxigenoterapia, displasia broncopulmonar, sepsis, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y anemia<sup>4,5</sup>. La inmadurez del recién nacido valorada por el bajo peso al nacer y la baja edad gestacional, así como la duración prolongada de la ventilación mecánica, son los principales factores de riesgo implicados en la aparición de ROP y el desarrollo de sus estadios avanzados<sup>6,7</sup>. Otros

factores dependientes del desarrollo del recién nacido prematuro, como la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida tras el parto han cobrado cada vez más importancia en los algoritmos de detección precoz de ROP<sup>6,8,9</sup>.

Los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), implicado en el desarrollo vascular, se encuentran íntimamente relacionados con los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I). De este modo, el déficit prolongado de IGF-1 en el recién nacido prematuro y el escaso aumento de peso posnatal se asocian con mayor riesgo de ROP severa<sup>4,5,10,11</sup>.

Filho<sup>5</sup> determinó un nivel de corte para la ganancia de peso posnatal de 7,28 g/día, por debajo del cual se observó un notable aumento del riesgo de ROP. Sin embargo, en los últimos años, debido a la implementación de mejoras en las técnicas de nutrición y ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos, cada vez nos enfrentamos a una menor incidencia de ganancias de peso posnatales extremadamente bajas, a excepción de los recién nacidos con alta comorbilidad<sup>12-14</sup>. Por ello, surge la necesidad de analizar la influencia de las ganancias de peso medias y altas en la retinopatía del prematuro.

El objetivo de este estudio es analizar el efecto de la ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas sobre la ROP susceptible de tratamiento, y evaluar su efecto protector sobre la misma.

## Pacientes y métodos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía y fue realizado en concordancia con los principios éticos para investigación médica de la Declaración de Helsinki. Todos los datos médicos fueron recopilados de modo anónimo tras la aceptación del consentimiento informado y la autorización expresa de los padres o tutores legales de los participantes en el estudio.

### Sujetos de estudio

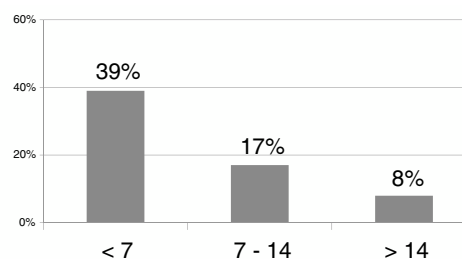
Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de casos-controles sobre 233 recién nacidos prematuros explorados entre 1999 y 2019 en el Hospital San Cecilio de Granada, España. Un solo ojo de cada paciente fue incluido en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron<sup>1</sup>: recién nacidos con peso al nacer < 1500 g o edad gestacional (GA) ≤ 32 semanas de gestación<sup>2</sup>, peso al nacer entre 1501-2000 g y GA ≥ 32 semanas con aporte de oxígeno > 72 h o curso clínico inestable determinado por el neonatólogo de las unidades de cuidados intensivos (apneas, acidosis neonatal, muerte gemelar, hemorragia intraventricular, ductus persistente, sepsis, enterocolitis necrosante e intervenciones quirúrgicas intercurrentes)<sup>3</sup> y recién nacidos pretérmino que pudieron ser explorados durante la cuarta semana posnatal, con al menos 3 exploraciones realizadas. Los criterios de exclusión fueron<sup>1</sup>: imposibilidad de exploración durante la cuarta semana posnatal o de finalización del seguimiento (seguimiento realizado hasta la vascularización retiniana completa, 45 semanas de edad posmenstrual sin enfermedad preumbral, 36 semanas con vascularización en zona III sin signos de ROP, o cuando se observa regresión de ROP con seguridad de no reactivación)<sup>2</sup>, opacidad de medios<sup>3</sup> y ganancia de peso por circunstancias no fisiológicas (ejemplo: hidrocefalia).

### Exámenes clínicos

Todos los pacientes fueron explorados por el mismo oftalmólogo especialista en oftalmopediatría durante la cuarta semana posnatal, mediante oftalmoscopia indirecta con indentación, bajo midriasis farmacológica y anestesia tópica, empleando una lente de 20 dioptrías (que aporta un campo de visión aproximado de 8 diámetros de disco, que equivale a 45°). En cada exploración fueron recogidos: el estadio ROP según la Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro<sup>2</sup>, la zona retiniana afecta (I, II, III), la extensión horaria y la presencia de enfermedad preplus y plus. Se realizaron exploraciones cada 2 semanas hasta que la retina estuvo completamente vascularizada, excepto en aquellos casos con enfermedad preplus o plus, o vascularización limitada en zona I o en zona II posterior, o en estadio 3 en cualquier zona. En estos casos la exploración se realizó semanalmente.

La variable ROP que requiere tratamiento fue descrita como variable dependiente. Como variables independientes se recogieron: peso al nacer (gramos) y edad gestacional (semanas de gestación), estadio ROP<sup>2</sup>, ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas de vida (medida de forma



**Figura 1** Porcentaje de casos de ROP que precisaron tratamiento en los diferentes estratos de ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida.

semanal, y expresada como promedio en gramos/día), duración de la ventilación mecánica (días), fracción inspirada de oxígeno máxima (FiO<sub>2</sub>), presencia/ausencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o enterocolitis necrosante, número de transfusiones recibidas y puntaje en el test de Apgar<sup>15</sup>.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS 25.0, IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp). Se realizó el análisis descriptivo de las variables y se comprobó la normalidad de los datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables fueron comparadas mediante la U de Mann Whitney y la  $\chi^2$  de Pearson. El modelo predictivo fue realizado mediante regresión logística binaria entre la variable dependiente (ROP que requiere tratamiento) y la ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas de vida, así como con todas las variables independientes indicadas anteriormente.

## Resultados

### Análisis descriptivo

Doscientos treinta y tres recién nacidos prematuros fueron incluidos en el estudio. Se exploraron un total de 688 recién nacidos prematuros, de los que 455 fueron excluidos de acuerdo con los criterios citados anteriormente.

La ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas de vida, el peso al nacer, la edad gestacional, la duración de la ventilación mecánica, el número de transfusiones recibidas, la FiO<sub>2</sub> máxima y la presencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o enterocolitis necrosante, mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre el grupo de ROP que no requirió tratamiento frente al de ROP que sí precisó ser tratado. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en la presencia/ausencia de displasia broncopulmonar ni el puntaje en el test de Apgar entre ambos grupos (tablas 1-3 y fig. 1).

La ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas simple y ajustada, mostró diferencias estadísticamente

**Tabla 1** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de estudio. Media y desviación estándar, mínimo (Mín) y máximo (Máx) y diferencia de medias (U de Mann Whitney). La ganancia de peso se muestra en g/día, y ajustada por la edad gestacional, g/semana/día

|                               | Total                                    | ROP tratada                              |  | p   |
|-------------------------------|--|--|--|-----|
|                               |  | No                                       | Sí                                       |     |
| N                             | 233                                      | 193                                      | 40                                       |     |
| %                             | 100                                      | 82,8                                     | 17,2                                     |     |
| Ganancia peso (g/día)         | 12,19 ± 6,015<br>(Mín 0,10 / Máx 39,71)  | 12,75 ± 5,99<br>(Mín 0,14 / Máx 39,71)   | 9,50 ± 5,45<br>(Mín 0,10 / Máx 24,00)    | **  |
| Ganancia peso (g/semanas/día) | 0,422 ± 0,204<br>(Mín 0,004/Máx 1,348)   | 0,437 ± 0,201<br>(Mín 0,004 / Máx 1.348) | 0,350 ± 0,209<br>(Mín 0,004 / Máx 0,899) | *   |
| Peso al nacer (g)             | 1096,33 ± 266,90<br>(Mín 537 /Máx 1.970) | 1129,07 ± 256,32<br>(Mín 596 /Máx 1970)  | 938,35 ± 263,45<br>(Mín 537 /Máx 1546)   | *** |
| Edad gestacional (semanas)    | 28,82 ± 1,98<br>(Mín 24 /Máx 34)         | 29,11 ± 1,87<br>(Mín 24 /Máx 34)         | 27,43 ± 1,91<br>(Mín 24,70 /Máx 31,15)   | *** |
| Días ventilación mecánica     | 9,40 ± 13,61<br>(Mín 0 /Máx 100)         | 6,73 ± 8,62<br>(Mín 0 /Máx 43)           | 22,41 ± 23,07<br>(Mín 0 /Máx 100)        | *** |
| Número de transfusiones       | 0,64 ± 0,67<br>(Mín 0 /Máx 5)            | 0,58 ± 0,60<br>(Mín 0 /Máx 4)            | 0,95 ± 0,90<br>(Mín 0 /Máx 5)            | *   |
| FiO <sub>2</sub> máxima (%)   | 32,58 ± 16,64<br>(Mín 21 / Máx 100)      | 42,00 ± 20,96<br>(Mín 21 / Máx 100)      | 31,09 ± 16,22<br>(Mín 21 / Máx 100)      | *   |

FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,001.

\*\*\* p < 0,0001.

**Tabla 2** Estudio descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas de estudio. Porcentajes (%) y diferencia de porcentajes ( $\chi^2$  de Pearson)

|                              | Total | ROP tratada |        | p   |
|------------------------------|-------|-------------|--------|-----|
|                              |       | No          | Sí     |     |
| N                            | 233   | 193         | 40     |     |
| %                            | 100   | 82,8        | 17,2   |     |
| Sepsis                       | 39,9% | 35,23%      | 62,5%  | **  |
| Ductus arteriovenoso         | 20,6% | 15,79%      | 44,74% | *** |
| Displasia broncopulmonar     | 79,8% | 78,12%      | 87,5%  | a   |
| Hemorragia intraventricular  | 14,0% | 10,5%       | 31,6%  | **  |
| Leucomalacia periventricular | 24,1% | 19,5%       | 47,4%  | *** |
| Enterocolitis necrosante     | 23,6% | 18,7%       | 47,5%  | *** |

\*\* p < 0,001.

\*\*\* p < 0,0001.

a p > 0,05.

**Tabla 3** Estudio descriptivo del estadio ROP<sup>2</sup> y el puntaje en el test de Apgar<sup>15</sup>. Análisis de la diferencia de distribución (U de Mann Whitney)

| Estadio ROP [N (%)]    | No ROP      | ROP 1      | ROP 2      | ROP 3      | ROP 4      | ROP 5      | Mín | Máx | p  |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|-----|----|
|                        | 129 (55,4%) | 36 (15,5%) | 18 (7,7%)  | 49 (21,0%) | 1 (0,4%)   | 0 (0%)     | 0   | 4   | ** |
| Apgar 1 minuto [N (%)] | 0           | 1-2        | 3-4        | 5-6        | 7-8        | 9-10       | Mín | Máx |    |
|                        | 5 (2,1%)    | 25 (10,7%) | 46 (19,7%) | 56 (24,0%) | 66 (28,3%) | 35 (15,0%) | 0   | 10  | *  |
| Apgar 5 minutos[N (%)] | 0           | 1-2        | 3-4        | 5-6        | 7-8        | 9-10       | Mín | Max |    |
|                        | 0 (0%)      | 3 (1,3%)   | 11 (4,7%)  | 30 (12,9%) | 63 (27,0%) | 126(54,1%) | 1   | 10  | *  |

\* p > 0,05.

\*\* p < 0,0001.

**Tabla 4** Análisis de la diferencia de medias en una subcohorte que excluye a los recién nacidos de < 1000 g al nacimiento. Media y desviación estándar, mínimo (Mín) y máximo (Máx), diferencia de medias (U de Mann Whitney)

| Variable  | Total                                     | ROP no tratada                           | ROP tratada                              | p     |
|---|---|--|--|-------|
| Ganancia peso (g/día)   | 12,53 ± 6,31<br>(Mín 0,14 / Máx 39,71)    | 12,947 ± 6,388<br>(Mín 0,14 / Máx 39,71) | 8,275 ± 3,230<br>(Mín 4,38 / Máx 13,46)  | 0,003 |
| Ganancia peso ajustada por edad gestacional (g/semana/día)                    | 0,424 ± 0,213<br>(Mín 0,004 / Máx 1,348)  | 0,438 ± 0,216<br>(Mín 0,004/Máx 1,348)   | 0,284 ± 0,115<br>(Mín 0,145 / 0,491)     | 0,004 |
| Ganancia peso ajustada por peso al nacer (g/kg/día)                           | 0,010 ± 0,006<br>(Mín 0,0001 / Máx 0,037) | 0,011 ± 0,006<br>(Mín 0,001/Máx 0,037)   | 0,007 ± 0,003<br>(Mín 0,003 / Máx 0,013) | 0,007 |
| Ganancia peso ajustada por edad gestacional y peso al nacer (g/kg/semana/día) | 0,306 ± 0,166<br>(Mín 0,003 / Máx 1,095)  | 0,3168 ± 0,168<br>(Mín 0,003/Máx 1,095)  | 0,200 ± 0,087<br>(Mín 0,085 / Máx 0,356) | 0,005 |

significativas ( $p < 0,05$ ) en una subcohorte del estudio que excluye a los neonatos de < 1000 g de peso al nacimiento (tabla 4).

#### *Análisis del efecto protector de la ganancia de peso posnatal sobre la necesidad de tratamiento en la ROP*

Tras el análisis bivalente de la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida ajustada con las diferentes variables de estudio, la ganancia de peso mantuvo sus diferencias entre el grupo de ROP tratada y no tratada, sin mostrar efectos de confusión por el resto de variables ( $p < 0,05$ ). La odds ratio (OR) de la ganancia de peso no ajustada por el resto de variables (OR ganancia de peso no ajustada: 0,830 [IC95%: 0,831 - 0,960],  $p$ : 0,002) no perdió potencia al ajustar por peso al nacer (OR ganancia de peso ajustada por peso al nacer: 0,879 [IC 95%: 0,811 - 0,952],  $p$ : 0,002).

En la regresión logística global (que incluyó todas las variables independientes con  $p < 0,2$  en el análisis bivalente), se halló que el riesgo de presentar ROP susceptible de tratamiento fue indirectamente proporcional a la ganancia de peso del recién nacido prematuro en las primeras 4 semanas de vida. Se observó que el 62,8% ( $R^2$  Nagelkerke: 62,8%,  $p < 0,001$ ) de las variaciones en el desarrollo de ROP que precisa o no recibir tratamiento se explicaron por las variables de estudio: edad gestacional, peso al nacer, duración de la ventilación mecánica, número de transfusiones recibidas, FiO<sub>2</sub> máxima, presencia/ausencia de ductus arteriovenoso, sepsis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis, y puntaje del test de Apgar. La OR de la ganancia de peso en el modelo de regresión logística global fue 0,797 (IC 95%: 0,684 - 0,929,  $p = 0,004$ ).

En cuanto al papel de los factores de riesgo evitables en el modelo global, con tan solo la ganancia ponderal en las primeras 4 semanas ( $p = 0,004$ ) y la duración de la ventilación mecánica ( $p = 0,043$ ) se logró explicar el 26,9% de las variaciones en la severidad de ROP que condiciona la necesidad de recibir o no tratamiento ( $R^2$  Nagelkerke: 26,9%,  $p < 0,001$ ).

De este modo, la ecuación de probabilidad de desarrollo de ROP que requiere tratamiento en función de la ganancia de peso es:

$$\text{Prob} = 1 / (1 + e^{-[-1.596 + (-0,078 \cdot \text{g/día})]})$$

La probabilidad de presentar ROP que requiere tratamiento, en función de la ganancia de peso posnatal (g/día) en las primeras 4 semanas de vida, suponiendo que el resto de las variables independientes permanecieran constantes, fue de entre el 16,85% y el 11,26% en ganancias ponderales menores de 7 g/día, entre el 10,51% y el 6,85% en ganancias entre 7-14 g/día y continuó disminuyendo progresivamente a partir de los 14 g/día.

La reducción del riesgo de presentar ROP candidata a tratamiento fue de hasta el 8,35% en el caso de ganancias posnatales de 10 g/día, y hasta del 12,76% en ganancias de 20 g/día (tabla 5).

## Discusión

Entre las variables independientes analizadas, destacaron con mayor fuerza de significación estadística los factores descritos clásicamente en numerosos estudios previos como factores de riesgo de ROP: peso al nacer, edad gestacional,

**Tabla 5** Reducción de la probabilidad de ROP severa candidata a recibir tratamiento, en función de la ganancia de peso posnatal (g/día) en las primeras 4 semanas de vida. Reducción del riesgo suponiendo que el resto de los factores independientes permanecieran constantes  $p < 0,005$ 

| g/día                        | 7             | 8             | 9             | 10            | 11            | 12            | 13            |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Reducción probabilidad g/día | 0,75 - 6,34%  | 1,46 - 7,05%  | 2,13 - 7,72%  | 2,76 - 8,35%  | 3,35 - 8,94%  | 3,90 - 9,49%  | 4,41 - 10%    |
| Reducción probabilidad g/día | 14            | 15            | 16            | 17            | 18            | 19            | 20            |
| Reducción probabilidad g/día | 4,89 - 10,48% | 5,34 - 10,93% | 5,76 - 11,35% | 6,15 - 11,74% | 6,52 - 12,11% | 6,86 - 12,45% | 7,17 - 12,76% |

tiempo de duración de la ventilación mecánica y comorbilidad del recién nacido prematuro<sup>6,16,17</sup>.

El peso al nacer y la edad gestacional son dos características imprescindibles que reflejan el grado de inmadurez del recién nacido prematuro<sup>18</sup> y, por tanto, la severidad en el déficit de desarrollo vascular retiniano. Principalmente, la edad gestacional es la que será indicadora del tiempo de desarrollo vascular que ha faltado para el desarrollo retiniano completo. A mayor área vascular de la retina, mayor será la velocidad de desarrollo vascular requerida para alcanzar la vascularización completa<sup>19,20</sup>. La supresión de los factores de crecimiento, por la fase hiperóxica y la pérdida de los aportes placentarios tras el parto, provoca un retraso en el desarrollo vascular retiniano que más tarde, debido al aumento de la actividad metabólica en la retina poco vascularizada, se traducirá en hipoxia retiniana, que estimula la secreción de factores de crecimiento proliferativos, como el VEGF. Este hecho da lugar a una proliferación vascular descontrolada, responsable de los estadios más severos de la enfermedad<sup>20</sup>.

Al igual que en numerosos algoritmos de screening descritos en la literatura<sup>21,22</sup>, entre los que destaca WINROP<sup>4</sup>, la unidad de medida empleada para la ganancia de peso posnatal fue g/día y no g/kg/día. En la literatura, el bajo peso al nacer se ha relacionado con factores gestacionales y de comorbilidad<sup>23–25</sup>, como ocurre en el concepto de neonato pequeño para su edad gestacional (PEG), en el que se considera el tamaño del neonato, adaptado a la edad gestacional. En la patogenia del PEG y del crecimiento intrauterino retardado se debe considerar el retraso en el crecimiento fetal provocado por causas maternas, placentarias y fetales y por la priorización (mediada por el IGF-1) del desarrollo de órganos vitales, como los del sistema nervioso<sup>24,11</sup>. La IGF-1 y su efecto permisivo sobre el VEGF son dos de los puntos de mayor relevancia en la fisiopatología de la ROP<sup>26,27</sup>. Así, en los recién nacidos de < 28 semanas, los niveles de IGF-1 son muy inferiores a los del recién nacido a término (principalmente por la privación temprana del aporte placentario)<sup>28</sup>. Hellström et al. describieron que el efecto de los bajos niveles de IGF-1 sobre la ROP es al menos tan fuerte como el de la edad gestacional<sup>29</sup>. Los niveles de IGF-1, que fueron empleados en algoritmos de screening como WINROP<sup>30</sup>, posteriormente pasaron a ser sustituidos por la ganancia de peso (g/día), dada la correlación directa y estrecha entre ambos niveles<sup>31,32</sup>.

Dada la importancia de la nutrición intrauterina en la ganancia de peso durante el período neonatal y la menor ganancia de peso, peor crecimiento intrauterino, peor estado nutricional a las 36 semanas posmenstruales y retraso en el desarrollo, observados en recién nacidos de  $\leq 30$  semanas de gestación<sup>23–25</sup>, la ganancia de peso (g/día) siempre debe ser considerada de forma conjunta con la edad gestacional, el peso al nacer y la comorbilidad del recién nacido prematuro. Su efecto fue estudiado adicionalmente en función de la edad gestacional, y excluyendo a los neonatos con < 1000 g al nacimiento<sup>33</sup>.

A los factores intrínsecos del recién nacido prematuro debemos añadir los factores yatrogénicos derivados de los tratamientos precisos por su inmadurez o su comorbilidad. El factor de riesgo de mayor protagonismo en los últimos años es la duración del tiempo de ventilación mecánica del recién

nacido. Entre los años 2009 y 2012, los ensayos clínicos BOOST II<sup>34</sup>, SUPPORT<sup>35</sup> y ELGAN<sup>36</sup>, entre otros, demostraron el incremento del riesgo de ROP severa tras la exposición a altas cifras de saturación de oxígeno durante las primeras semanas de vida<sup>7</sup>.

Las mejoras en el tratamiento de las patologías concomitantes de los recién nacidos, así como las medidas de implementación de la terapia con oxígeno y el control estrecho del aporte nutricional, máxime en los casos de lactancia materna precoz, han hecho que cada vez encontremos en la práctica clínica habitual ganancias ponderales mayores<sup>13,14</sup>. Si bien el impacto negativo de la ganancia de peso más notable se observa en las ganancias de peso extremadamente bajas < 7 g/día, en los niveles de ganancia ponderal medios, entre 7 y 14 g/día y aún más en las ganancias > 14 g/día, se continúa observando una relación estrecha indirectamente proporcional a la severidad de la ROP. El 75% de los casos con ganancia de peso < 7 g/día en este estudio correspondieron a prematuros con < 31 SG, nacidos de parto múltiple, o con patologías asociadas. En el estudio se detectó un recién nacido con una ganancia ponderal extremadamente alta (40,1 g/día) en el contexto de hidrocefalia, por lo que fue excluido del estudio. La ganancia de peso mínima en la muestra, de 0,10 g/día, fue hallada en 3 recién nacidos de 24, y 27 SG, un nacido de parto simple, y dos de parto múltiple, con abundante comorbilidad y 753, 900 y 820 g de peso al nacimiento, respectivamente.

Entre los factores de comorbilidad hallados en la muestra de estudio destacó la displasia broncopulmonar, descrita por Bancalari en 1979<sup>37</sup>, y presente en el 79,8% de los recién nacidos prematuros de la muestra.

Además de los factores intrínsecos y extrínsecos anteriormente citados, Flynn et al. propuso la existencia de un componente de heredabilidad de ROP<sup>38</sup>, que ha sido manifestada en diferentes grupos étnicos<sup>39</sup> y en los nacidos de parto múltiple<sup>11</sup>.

El estudio presenta algunas debilidades y limitaciones, como su propio carácter retrospectivo y la exposición a diferentes protocolos de oxigenoterapia entre los años anteriores y posteriores a 2009-2012. Debemos destacar que en el año 2009, se realizaron cambios relevantes en los protocolos de cuidado de los neonatos prematuros, como la incorporación de protocolos de administración de oxígeno y el programa Oxygen With Love (OWL)<sup>7</sup> en el centro y el incremento de la atención en la ganancia de peso durante el período neonatal<sup>31</sup>. Los niveles de FiO<sub>2</sub> en la muestra total se recogen en el manuscrito, sin embargo, no se dispone de análisis de los datos de la incorporación de técnicas de ventilación no invasiva, ni de las cifras de saturación de la hemoglobina durante el período previo y posterior a 2009. Por otro lado, la monitorización y recogida de los aportes nutricionales, así como del tipo de lactancia de cada recién nacido, no fue llevada a cabo de manera uniforme, que permitiera su análisis en este estudio. En cuanto a la recogida de las imágenes, esta fue realizada mediante un sistema de vídeo acoplado al oftalmoscopio binocular<sup>40</sup>, que permite el almacenaje de las exploraciones realizadas y su reevaluación posterior, pero su resolución fue insuficiente para extraer imágenes estáticas de calidad que permitieran la medición objetiva del avance vascular en cada exploración del neonato, como permite RetCam®.

## Conclusiones

La ganancia de peso posnatal en las primeras 4 semanas de vida del recién nacido prematuro muestra una correlación inversa con la probabilidad de presentar ROP severa que requiere tratamiento. Esta relación estrecha entre ganancia de peso y ROP susceptible de tratamiento es importante no solo en las ganancias ponderales bajas, sino que el riesgo de ROP susceptible de tratamiento continúa decreciendo a medida que aumenta la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida. Esta probabilidad de riesgo de ROP severa ayuda a orientar al clínico en la práctica clínica y adaptar la frecuencia de los seguimientos al nivel de riesgo, pero no debe ser considerada de forma individual. A dicha probabilidad de riesgo debe añadirse aquella asociada a los factores de inmadurez del recién nacido: edad gestacional y peso al nacer, así como sus factores yatrogénicos, destacando la duración de la terapia con ventilación mecánica, y la comorbilidad del recién nacido prematuro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.022>.

## Bibliografía

- Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, Mittal A, Floora J, Vijayakumar B, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Oct 1;20:346–53.
- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991.
- Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, Martínez Fernández R, Galdós Iztueta M, Peralta Calvo J, et al. Programa de cribado para la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2013 May;88:184–8.
- Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* 2011;127.
- Filho JBF, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:831–6.
- Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. *Clin Perinatol.* 2013;40:261–70.
- García-Serrano JL, Uberos Fernández J, Anaya-Alaminos R, Jerez-Calero A, Padilla-Torres JF, Ramírez-García MC, et al. Oxygen with love; and diode laser treatment decreases comorbidity and avoidable blindness due to retinopathy of prematurity: results achieved in the past 12 years. *Pediatr Neonatol.* 2013;54:397–401.
- Binenbaum G, Ying GS, Tomlinson LA. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Retinopathy of Prematurity (CHOP ROP) model. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:871–7.
- Cao JH, Wagner BD, Cerda A, McCourt EA, Palestine A, Enzenauer RW, et al. Colorado retinopathy of prematurity model: A multi-institutional validation study. In: *Journal of AAPOS.* Mosby Inc.; 2016:220–5.
- Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr.* 2015;58:52–9.
- García-Serrano JL, Ramírez-García MC, Piñar-Molina R. Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2009;84:191–8.
- Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal Intensive Care Unit Variation in Growth Rates and Feeding Practices in Healthy Moderately Premature Infants. *J Perinatol.* 2005;25:478–85.
- Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: Analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology.* 2004;111:1317–25.
- Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish county Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:38–41.
- Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: *Anesthesia and Analgesia.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015:1056–9.
- Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2019;14.
- Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. Vol. 63. *Survey of Ophthalmology.* Elsevier USA; 2018:618–37.
- Amon E, Anderson GD, Sibai BM, Mabie WC. Factors responsible for preterm delivery of the immature newborn infant ( $\leq 1000$  gm). *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:1143–8.
- Solans Pérez de Larraya AM, Ortega Molina JM, Uberos Fernández J, González Ramírez AR, García Serrano JL. Speed of retinal vascularization in retinopathy of prematurity: Risk and protective factors. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2721578.
- Solans AM, Ortega JM, Fernández JU, Escudero J, Salgado AD, Chaves-Samaniego MJ, et al. Retinal vascular speed  $<0.5$  disc diameter per week as an early sign of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28:441–5.
- Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The premature infants in need of transfusion (pint) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149:301–7, e3.
- Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;7:34–7.
- Sáenz M. El crecimiento intrahospitalario del recién nacido de muy bajo peso en España. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:203–5.
- Paisán L, Sota I, Muga I. El recién nacido de bajo peso. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología.* 2008:78–9.
- García-Muñoz R, Figueras J, Saavedra P, García-Alix A. Crecimiento posnatal hasta el alta hospitalaria en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr.* 2017;87:301–10.
- Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: Evidence that "physiological hypoxia" is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1201–14.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1217–28.

28. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata Y, Nakayama H, Kinukawa N, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: Involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res.* 2001;50:732–6.
29. Hellström A, Engström E, Hård A-L, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, 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.
30. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård A-L, Niklasson A, et al. Longitudinal Postnatal Weight and Insulin-like Growth Factor I Measurements in the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1711.
31. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* 2009;123:e638–45.
32. Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LEH. Longitudinal Postnatal Weight Measurements for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:443.
33. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. Vol. 35. *Vaccine.* 2017;6492–500.
34. BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups. Outcomes of Two Trials of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016;374(8):749–60.
35. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362:1959–69.
36. Cummings JJ, Polin RA. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2016;138.
37. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115:384–91.
38. Flynn JT. The premature retina: A model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye.* 1992;6:161–5.
39. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;118:1858–63.
40. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardio-respiratory indices. a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology.* 2006;113:1547–52.