

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

OFTALMOPEDIATRÍA

2

Retinopatía del prematuro

Inmaculada González Viejo¹, Miguel A. Harto²

¹ Hospital «Miguel Servet». Zaragoza.

² Presidente de la Sociedad Española de OftalmoPediatria.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

DEFINICIÓN DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ROP, del inglés *Retinopathy of Prematurity*)

La ROP es una vitreorretinopatía proliferativa periférica que aparece en niños pre-término inmaduros por alteración en el desarrollo vascular normal. Es una enfermedad conocida desde la década de los 40 del siglo XX y su historia ha corrido paralela al desarrollo de la neonatología (1). Inicialmente se denominó «fibroplasia retrolental» describiendo el estadio final de esta enfermedad al detectar una masa retrocristaliniana, interpretada como una alteración en la túnica vascular lentis posterior y/o la vascularización vítrea fetal. La descripción de casos en niños con fondo de ojo previamente normal hace desaparecer la teoría congénita. Hay actualmente un importante conocimiento fisiopatológico de esta enfermedad.

INCIDENCIA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA ROP

Se considera que la deficiencia visual y ceguera por ROP global es aproximadamente de 32.000 niños/año según los últimos estudios. La incidencia varía mucho según el área geográfica estudiada, dependiendo principalmente del grado de desarrollo sanitario (2), fundamentalmente en el campo de la neonatología, pero influyen también los cuidados de la gestación, el acceso a los sistemas sanitarios o la dispersión geográfica.

Ha habido tres «epidemias» de ROP. Las dos primeras en los países desarrollados: una, debido al aporte excesivo de oxígeno al prematuro, y otra por el desarrollo de la neonatología con aumento de la supervivencia de prematuros de bajo peso y alto riesgo. La tercera epidemia se está produciendo actualmente en los países emergentes (India, China, Sudeste Asiático y Sudamérica) debido al incremento de cuidados neonatológicos, a menudo de calidad insuficiente y con escasa atención al screening y tratamiento de la ROP. La epidemia más importante ahora se sitúa en África (3).

En países desarrollados, la incidencia de ROP grave se calcula entre un 15-18%. Este porcentaje aumenta significativamente en poblaciones con menor peso al nacimiento (PN) y en sistemas sanitarios mal desarrollados, mientras que en países en vías de desarrollo la incidencia es muy baja por la alta mortalidad de los bebés prematuros.

A nivel socioeconómico, dado que es una patología que diagnosticada y tratada a tiempo tiene un pronóstico favorable en más del 90% de los casos, exige inversiones importantes en programas de screening y tratamiento. Por otro lado, 5% de los supervivientes de menos de 1000 gr son legalmente ciegos, y además los niños con ROP que han precisado tratamiento asocian de forma significativa graves trastornos del neurodesarrollo, lo que sumado a un posible déficit visual encarece significativamente los cuidados de estos pacientes a lo largo de toda su vida (4).

DESARROLLO VASCULAR NORMAL DE LA RETINA TEORÍA DE LA «HIPOXIA FISIOLÓGICA» Y FACTORES REGULADORES (HIF-1 α ; VEGF)

El desarrollo vascular de la retina se realiza en dos fases (1,2):

1.ª fase: Vasculogénesis. Se inicia en la 12ª semana gestacional y se encarga de la vascularización del 1/3 posterior de la retina por crecimiento de células mesenquimales pluripotenciales de forma centrífuga desde el nervio óptico, con la formación de los vasos principales en las capas internas de la retina. Es independiente del control por factores de crecimiento.

2.ª fase: Angiogénesis. Se encarga de la vascularización de los 2/3 periféricos de la retina y del desarrollo capilar de las capas profundas de la misma, incluida la retina posterior. El crecimiento vascular está dirigido por la maduración neuronal a través de la «hipoxia fisiológica». Desde la semana 25 hay una gran demanda metabólica por parte de los astrocitos y otras células retinianas con una hipoxia relativa que induce la formación de HIF-1 α (*Hipoxia Inducible Factor 1 α*), lo que favorece la expresión del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) en astrocitos y células de Muller que da lugar a un crecimiento endotelial y formación de vasos que aportan el flujo necesario para cubrir las necesidades metabólicas. Este sistema se autocontrola y retroalimenta. Hay entonces un desarrollo vascular y neuronal interrelacionado con autorregulación según las necesidades metabólicas, siendo el VEGF el principal factor de control.

La expresión del HIF-1 α depende de la concentración de oxígeno en la célula. Se acumula rápidamente bajo condiciones hipóxicas, y es también rápidamente degradado vía ubiquitinación por la proteína de von Hippel-Lindau. El HIF-1 α activa más de 70 genes relacionados con el desarrollo vascular, la angiogénesis, y la proliferación y supervivencia celular. Uno de los genes más importantes en relación con la vasculogénesis es el relacionado con la expresión del VEGF, aunque también participa en los relacionados con la EPO (eritropoyetina) y el PDGFB (subunidad B del factor de crecimiento derivado de las plaquetas). El VEGF no sólo interviene en el desarrollo vascular si no que es un factor de estabilización y normalización de la red vascular en desarrollo. Tiene además acción neurotrófica y neuroprotectora en células gliales y neuronales. Dentro de la familia de VEGF, la isoforma 165 del VEGF-A es el factor angiogénico clave en la retina.

El desarrollo del área macular y foveal se produce entre la semana 25 y 28 de gestación: los núcleos de las células ganglionares migran produciéndose el adelgazamiento de la capa de células ganglionares y nuclear interna (excavación macular). En la semana 28 hay un adelgazamiento de la capa nuclear interna por maduración de los conos que disminuyen su anchura, aumentan su longitud y se sitúan perfectamente alineados y empaquetados al no haber vasos (depresión foveal), permitiendo la agudeza visual de mayor calidad.

ETIOPATOGENIA DE LA ROP

Ashton (1980) y Patz (1954) son los primeros en proponer una disregulación en el control de la fase angiogénica del desarrollo vascular como teoría etiopatogénica de la ROP. Actualmente se considera que la ROP se desarrolla en dos fases (5):

- **Fase 1:** El aumento del nivel de oxígeno por encima de los niveles fisiológicos intraútero, donde hay una presión arterial y saturación de oxígeno mucho menor, provoca una inundación del mismo en la retina a través de la coroides que tiene escasa autorregulación, y da lugar a una disminución de la expresión del VEGF por bloqueo de la «hipoxia fisiológica» vía HIF-1 α . Esto induce apoptosis celular, regresión vascular, cesación de la angiogénesis y retraso madurativo del desarrollo de las células neuronales con una hipoxia no fisiológica.
- **Fase 2:** La hipoxia provoca una sobreexpresión del VEGF con formación de una neovascularización patológica, así como degeneración de los astrocitos y alteración de la barrera hematorretiniana con cuadro pseudoinflamatorio y aparición de citoquinas. Los neovasos que crecen bajo la disregulación del VEGF tienen mayor permeabilidad, fragilidad y posibilidad de crecimiento hacia vítreo que puede llevar a un desprendimiento de retina (DR).

En los prematuros por debajo de la semana 25, aún hay intervención de la vasculogénesis y se sospecha que el desarrollo de la enfermedad no sigue esta teoría etiopatogénica, lo que da lugar a formas diferentes de presentación de la enfermedad (AP-ROP: Retinopatía posterior agresiva). En estos casos, la VEGF no tiene una implicación directa y el tratamiento no resulta tan eficaz al estar focalizado en el control de la sobreexpresión del VEGF.

En los prematuros menores de 28 semanas de gestación puede verse afectado el desarrollo macular normal y presentar alteraciones visuales funcionales a pesar de tener un aspecto oftalmoscópico aparentemente normal de la retina.

FACTORES DE RIESGO

Los dos principales factores de riesgo asociados a la enfermedad son: una retina inmadura incompletamente vascularizada y un aumento de la presión arterial de oxígeno. La EG (edad gestacional) y el PN (peso al nacimiento) son los factores de los que depende la inmadurez retiniana. La ROP es más frecuente y grave en recién nacidos (RN) con menor EG y PN. A mayor inmadurez, que viene reflejada por la EG, menos vascularización retiniana hay, más posibilidades de disregulación de la misma, y más estímulo isquémico puede producirse. El menor PN, independientemente de la EG, está indicando problemas intraútero, generalmente en forma de isquemia crónica, que favorecen el desarrollo de la enfermedad. La oxigenoterapia es el segundo factor del binomio. La hiperoxigenación retiniana está directamente relacionada con el desarrollo de ROP grave.

Hay otros factores de riesgo, tanto gestacionales como postgestacionales, que se ha relacionado con la ROP: el descenso de la IGF-1 (*Insulin-like growth factor*) y la baja ganancia de peso postnatal, la corioamnionitis materna, la pre-eclampsia, el síndrome HELLP, las apneas del prematuro, el ductus arterioso persistente, la nutrición parenteral, la hemorragia intraventricular, la sepsis, las transfusiones y la anemia del prematuro, la vitamina E y la enteritis necrotizante.

Hay una gran variabilidad en los resultados de los estudios sobre todos estos factores, probablemente por las diferencias entre las poblaciones y la metodología utilizada que no está estandarizada. Cuando se hacen estudios multivariantes sobre los factores de riesgo, casi siempre se llega a la conclusión de que no son propiamente dichos factores los relacionados con la ROP, sino su asociación con la prematuridad, ya que a menor EG y PN es más probable tener todos estos factores asociados. Por ello la tendencia actual es considerarlos como factores favorecedores de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LA ROP

En 1984 se publica la **Clasificación Internacional para la ROP**, con una posterior modificación en 1987 que incluía la clasificación del DR y los cambios cicatriciales y secuelas, y una posterior actualización en 2005 (6). Desde su publicación está globalmente difundida y utilizada permitiendo un lenguaje común entre los profesionales y pudiendo realizar estudios comparativos de series. Es una clasificación muy clínica y simple. Está a punto de publicarse una tercera actualización de la Clasificación Internacional.

Cada caso de ROP se define según tres aspectos:

1. **Localización.** La retina se divide en tres zonas concéntricas (fig. 1):

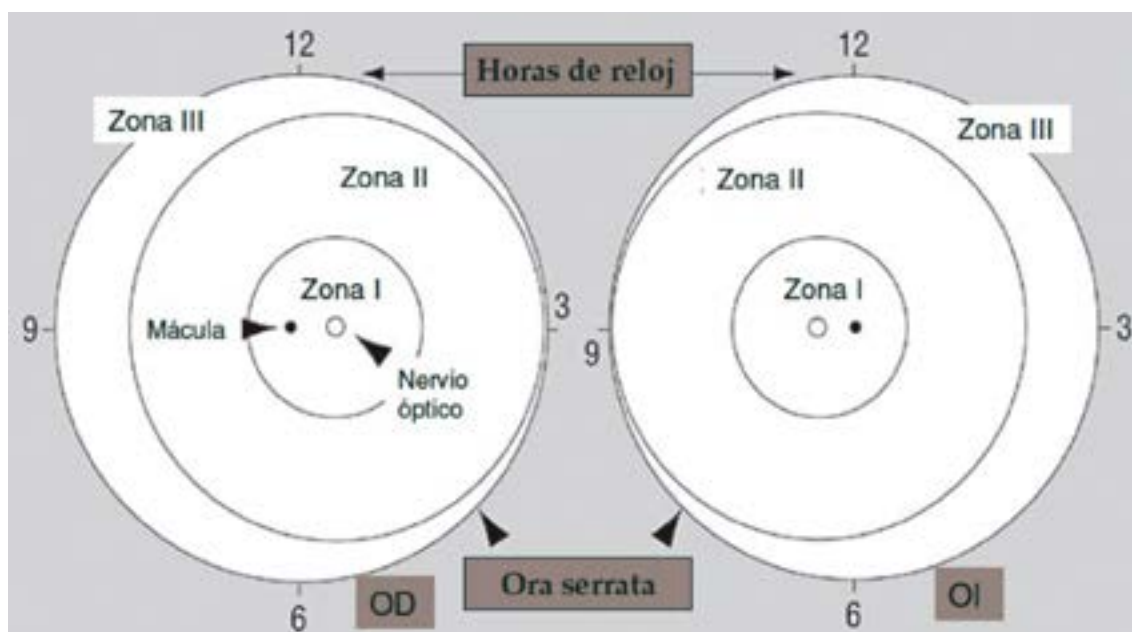


Figura 1: Esquema de localización en la Clasificación Internacional de ROP.

- La zona I (la más interna). Centrada en la papila, pues desde allí progresan los vasos, tiene un radio de dos veces la distancia papila-mácula.
- La zona II es concéntrica a la anterior y llega hasta la ora serrata nasal. En los últimos estudios se distingue una zona II anterior y posterior por las diferencias en la presentación clínica, en la respuesta al tratamiento y los posibles efectos secundarios (tabla 1) (7). Se habla de ROP posterior a la que se desarrolla en esta «zona posterior» (zona I + zona II posterior) y se considera el límite de dicha «zona posterior» el establecido al mirar por una lente de 2.2 o de 25D, estando la papila en el otro límite de la lente.

Tabla 1. Diferencias ROP zona 1 vs zona 2

ROP zona 1	Características clínicas	ROP zona 2
Polo posterior	Localización	Fuera del polo posterior
Siempre 12 horas	Extensión	Variable
Ausencia de arcadas normales	Patrón vascular	Arcadas preservadas
Ausente	Anillo y Cresta	Presente
Nudos precapilares	Patrón microvascular	Capilares en capas
Nunca	Regresión	Frecuente
55,2% desfavorable	Respuesta al laser	50% de reducción de evolución desfavorable

- La zona III es la semiluna temporal que va de la zona II al límite de la ora serrata temporal.

2. Extensión horaria.

Se refiere a las horas circunferenciales en que existe afectación.

3. Estadio evolutivo. Se han diferenciado 5 estadios:

- Estadio 1 (fig. 2). Línea de demarcación. Aparece una línea que separa la retina vascular y avascular.
- Estadio 2. Cresta monticular (fig. 3). La línea de demarcación se engruesa y se hace prominente. Pueden existir shunts arteriovenosos con horizontalización de la dirección de los vasos y engrosamiento de los vasos posteriores a la cresta.
- Estadio 3. Neovasos (fig. 4). Aparece vascularización extrarretiniana, con un enrojecimiento de la cresta y posterior crecimiento de vasos anómalos, que puede disponerse de forma continua o discontinua. Esta neovascularización procede del borde posterior de la cresta y suele acompañarse de proliferación glial.



Figura 2: Estadio 1. Línea de demarcación.

2. Retinopatía del prematuro

Inmaculada González Viejo, Miguel A. Harto



Figura 3: Estadio 2. Cresta monticular.



Figura 4: Estadio 3. Neovascularización.

- Estadio 4. DR parcial (fig. 5). Desprendimiento de retina subtotal, exudativo o traccional, sin (4a) o con afectación (4b) de la fovea.
- Estadio 5. Masa retrolental. Hay un DR total, que se subdivide según esté abierto o cerrado el túnel anterior y posterior.

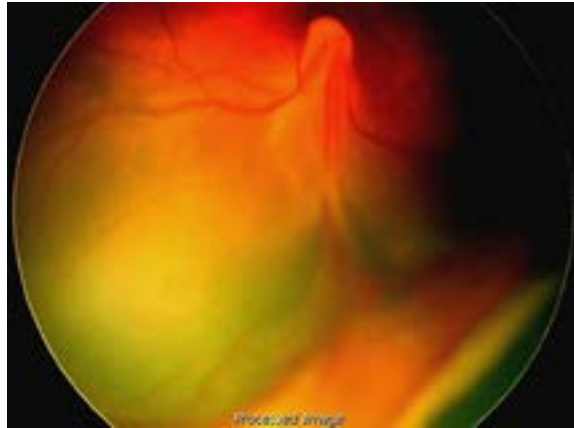


Figura 5: Estadio 4. DR parcial.

La llamada «**enfermedad plus**» (figs. 6 y 7) es un signo de gravedad producido por un cortocircuito vascular de alto flujo por shunts arteriovenosos activos. Se caracteriza por tortuosidad y dilatación de los vasos del polo posterior en al menos dos cuadrantes, y/o rigidez pupilar con mala midriasis. Puede aparecer en cualquier estadio y se indica añadiendo un signo «+» al estadio (Ejemplo: 3+= estadio 3 plus).

Se denomina «**enfermedad umbral**» según el CRYO-ROP Study (8) al estadio en que si se realiza tratamiento la probabilidad de evolución favorable es significativamente ma-

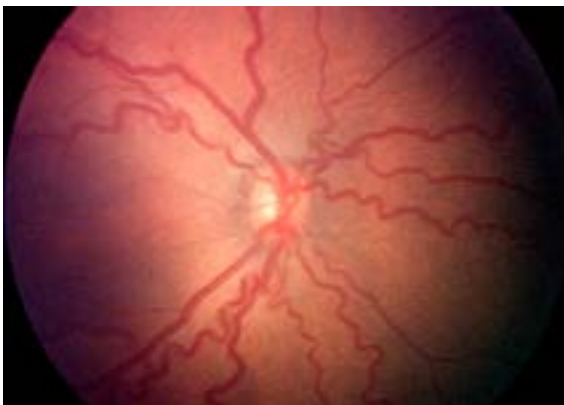


Figura 6: Signos plus. Congestión vascular en al menos dos cuadrantes.

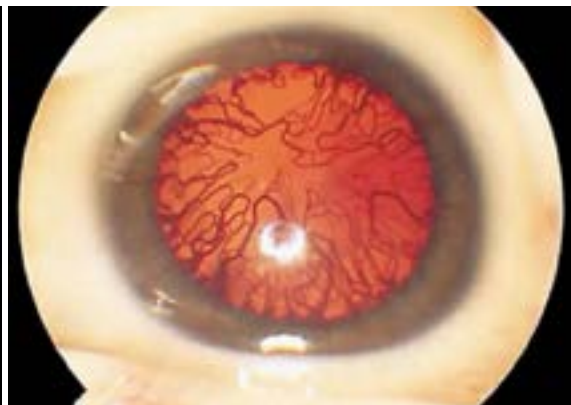


Figura 7: Signos plus. Congestión de la tunica vasculosa lentis.

yor. Se define por la presencia de 5 horas contiguas u 8 horas totales de estadio 3+ en cualquier localización.

Se denomina «**enfermedad preumbral tipo 1**» o de alto riesgo según el ETROP Study (9) a: cualquier estadio de ROP con enfermedad plus, estadio 3 sin plus en zona I, y estadio 2+ o 3+ en zona II; y la enfermedad preumbral tipo 2 o de bajo riesgo a aquellos casos con: estadio 2- o 3- en zona II o III, y estadio 1- o 2- en la zona I.

La **Retinopatía Posterior Agresiva** (AP-ROP: *Agresive Posterior Retinopathy*), se produce cuando aparece cualquier estadio de retinopatía **en zona posterior** en presencia de signos plus. Es una forma infrecuente, grave y rápidamente progresiva de ROP, más frecuente en prematuros muy inmaduros, por debajo de las 25-26 semanas de gestación, probablemente con una etiopatogenia diferente en la que la alteración se produce en fase de vasculogénesis, sin relación con el control por VEGF. Se caracteriza por su localización posterior, la rápida progresión de la enfermedad plus, la mala respuesta al tratamiento, y porque la neovascularización no es típicamente retiniana superficial o extrarretiniana sino que se forma una malla o red vascular intrarretiniana profunda difícil de visualizar oftalmoscópicamente, y que progresa rápidamente a la contracción en anillo y el desprendimiento de retina. El signo de alarma clínico de la AP-ROP es un stop en la zona I con signos plus.

SCREENING DE LA ROP

Es obligatorio realizar screening en los prematuros de riesgo puesto que existe un tratamiento aprobado y efectivo. Los prematuros de riesgo se definen por la edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento (PN), el rango de los cuales varía según los protocolos de diferentes Sociedades Científicas. Se recomienda adaptar el protocolo a las características de la población a estudiar, lo que aconseja un estudio epidemiológico previo de dicha población.



Figura 8: Exploración del prematuro.

Cabe destacar que hay consenso internacional en que el screening debe realizarse por oftalmólogos con experiencia demostrada en la ROP. En España se utiliza el protocolo publicado en 2013 consensuado por 18 hospitales (10) en donde quedan perfectamente detallados y definidos todos y cada uno de los aspectos relacionados con el cribado de ROP en nuestro país tanto en relación a los criterios de inclusión, como al calendario de actuación y la metodología de exploración (figs. 8y 9).



Figura 9: Anestesia con sedación inhalatoria sin intubación orotraqueal (IOT).

NUEVAS TENDENCIAS EN EL SCREENING

Mejoría de la especificidad. Desarrollo de algoritmos y tablas de riesgo (11). Siguiendo los criterios de EG y PN se consigue una sensibilidad del 100% (ningún prematuro que precise tratamiento por ROP deja de ser detectado), pero la especificidad es muy baja (5-20%). Esto implica que hay una pérdida de recursos importante y una sobreexploración de pacientes. A partir de demostrarse la relación de la IGF-1 (*Insuline-like Growth Factor-1*) con la gravedad de la ROP y de forma secundaria la relación entre la IGF-1 y la ganancia de peso postnatal, se han ido desarrollando diferentes algoritmos que incluyen ambos factores para calcular el riesgo de ROP y determinar los prematuros que deben examinarse. La IGF-1 es una hormona esencial para el crecimiento fetal vía HIF-1 α /VEGF, con un aumento de los niveles séricos en el tercer trimestre de la gestación. Hay varios modelos: WINROP, PINT-ROP, CHOP-ROP, OMA-ROP, G-ROP. En otros casos se establecen escalas de riesgo con diferentes factores como la de Eckert y col, o el DIGIROP. En todos los casos se consiguen mejorías significativas de la especificidad, pero al aplicarlo en poblaciones diferentes a las del estudio, fundamentalmente al intentar su aplicación en economías emergentes, la sensibilidad también baja, perdiéndose prematuros que deberían ser tratados.

Telemedicina e Inteligencia Artificial (IA) (12). La limitación del acceso a un oftalmólogo experto, bien por la escasez o bien por la dispersión geográfica, puede mejorarse mediante la telemedicina. La obtención de retinografías con posterior evaluación por un experto lleva más de 25 años de desarrollo con los programas de prevención de la retinopatía diabética, lo que permite utilizar su experiencia en la implementación de programas

de telemedicina en ROP. El desarrollo de retinógrafos de campo amplio portables han facilitado su aplicación. Hay numerosos estudios que avalan su uso (e-ROP, KIDROP, SUN-ROP). Sin embargo, aún no hay criterios unificados para determinar cómo estandarizar la obtención de imágenes, la cualificación y formación del personal técnico, el cálculo real de costes, la evaluación de eficacia y eficiencia, y la metodología de implantación de los programas. La telemedicina NO sustituye a la oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo experto, sino que es un sistema de evaluación que se suma a la batería diagnóstica. La utilización de la IA puede ayudar a la interpretación de las imágenes de forma más eficaz y consensuada y ayudar al establecimiento de algoritmos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad a través de las imágenes o de los factores de riesgo.

TRATAMIENTO DE LA ROP

Las estrategias de tratamiento de la ROP se centran en actuar sobre la sobreexpresión de VEGF en la Fase 2 de la enfermedad, bien a través de la destrucción de la retina periférica, o bien por el bloqueo del VEGF mediante agentes farmacológicos. Para la destrucción de la retina se utilizó inicialmente la crioterapia con un gran ensayo clínico, el CRYO-ROP Study (8), determinándose de forma muy precoz su utilidad, pero en seguida se vieron las ventajas de la utilización del láser sobre el frío, al ser un tratamiento menos agresivo, menos doloroso y con actuación más específica sobre la retina. Inicialmente se utilizaron tanto argón como diodo, pero el láser diodo tiene ventajas sobre el argón: es un equipo portable, no es absorbido por la hemoglobina con lo que puede aplicarse en el caso de hemorragias y tiene menos riesgo de cataratas por absorción de energía por la túnica vascular lentis del cristalino.

Medidas de prevención

Van dirigidas fundamentalmente a evitar el desarrollo de la enfermedad. Derivan del conocimiento de diferentes factores de riesgo (2).

Control de la oxigenoterapia. Es la medida preventiva más conocida y extendida. Hay una clara relación entre la exposición alta postnatal al oxígeno y el desarrollo de ROP. Debe conseguirse un equilibrio adecuado entre el control de la oxigenoterapia para disminuir la incidencia de ROP sin aumentar la morbimortalidad por otras causas, pues está demostrado que la restricción excesiva de oxigenoterapia deriva en aumento de la mortalidad, deficiencia neurosensorial y displasia broncopulmonar. Actualmente se considera que es fundamental el control mediante pulsioximetría, con un objetivo de saturación entre el 90-94% y con alarma entre 89-95% (13).

Suplementación de oxígeno. Se consideró que podía disminuir de forma significativa la tasa de evolución a ROP umbral, pero se ha demostrado en una revisión Cochrane que no es así y que además aumenta las secuelas pulmonares adversas.

Crianza en oscuridad (*Dark-Rearing*) (2). Dado que el beneficio de disminuir el oxígeno en retina puede afectar al desarrollo cerebral y pulmonar, se puede intentar disminuir localmente el oxígeno en la retina mediante el mantenimiento del bebé en la oscuridad, pues los fotorreceptores son más activos metabólicamente en oscuridad que en iluminación, consumiendo más oxígeno y disminuyendo la hiperoxia. Es una medida sencilla y algunos estudios han demostrado que mantener en oscuridad durante 14 días post-natales disminuye significativamente la neovascularización. Actualmente se recomienda además pasar de oscuridad en fase 1 a iluminación en fase 2 (14).

Administración de IGF-1. Existen diferentes ensayos clínicos que utilizan un recombinante de la IFG-1 y su proteína vinculada (la rhIGFBP-3) con obtención de buenos niveles séricos sin efectos secundarios como la hipoglucemia. Tiene el inconveniente de la escasa duración del efecto por su muy baja vida media (15).

Suplementación nutricional y uso de leche materna. Experimentalmente, un incremento en la dieta de los ácidos grasos omega-3 como el DHA (ácido docosahexaenoico) y una disminución de los ácidos grasos omega-6 mejora la situación vascular en la retina con recrecimiento de vasos normales y disminución de vasos anómalos. También hay estudios sobre el efecto beneficioso de un potente antioxidante como la coenzima Q10. Aunque se requieren ensayos clínicos, cada vez se está dando más importancia a la nutrición y la organización de la dieta y los suplementos nutricionales en los prematuros (16). Igualmente, existen evidencias consistentes del beneficio de uso precoz y continuado de la leche materna en prematuros, favoreciendo la existencia de Bancos de Donación de Leche Materna (17).

Mejoría de la atención obstétrica (18). Detectar embarazos de riesgo, prevenir la pre-eclampsia, el retraso de crecimiento intraútero y las infecciones maternas, así como optimizar la atención al prematuro recién nacido y la salud materna pregestacional evitando tóxicos como el tabaco, son factores que ayudan a evitar complicaciones posteriores asociadas a la prematuridad como la ROP.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

En España se publicó en 2013 un protocolo consensuado por 18 hospitales sobre las pautas de actuación en el tratamiento de la ROP (19), siendo el *gold standar* del tratamiento la fotocoagulación con láser diodo de la retina avascular periférica. En dicho trabajo se especifican los criterios de tratamiento y su metodología de aplicación. La crioterapia no es en la actualidad el tratamiento de elección, y se indica su uso sólo en casos especiales (mala midriasis u opacidades que dificulten la aplicación del láser), como coadyuvante al laser en caso de neovascularizaciones persistentes a pesar de tratamiento completo con láser, o en casos urgentes (AP-ROP) en que no se disponga de laser a corto plazo.

En estadios avanzados (estadio 4 ó 5) el tratamiento será con cirugía vitreoretiniana: cerclaje, vitrectomía con o sin lensectomía o vitrectomía a cielo abierto, según los casos.

La eficacia de tratamiento se evalúa no sólo por la evolución favorable o desfavorable desde el punto de vista anatómico sino también desde el punto de vista funcional (8,9). Se considera evolución desfavorable anatómica si hay: pliegue falciforme con afectación macular (fig. 10); DR con afectación macular; masa o tejido retrolental, o si ha precisado vitrectomía o cerclaje. La evaluación funcional se realiza de acuerdo a la agudeza visual, utilizando-

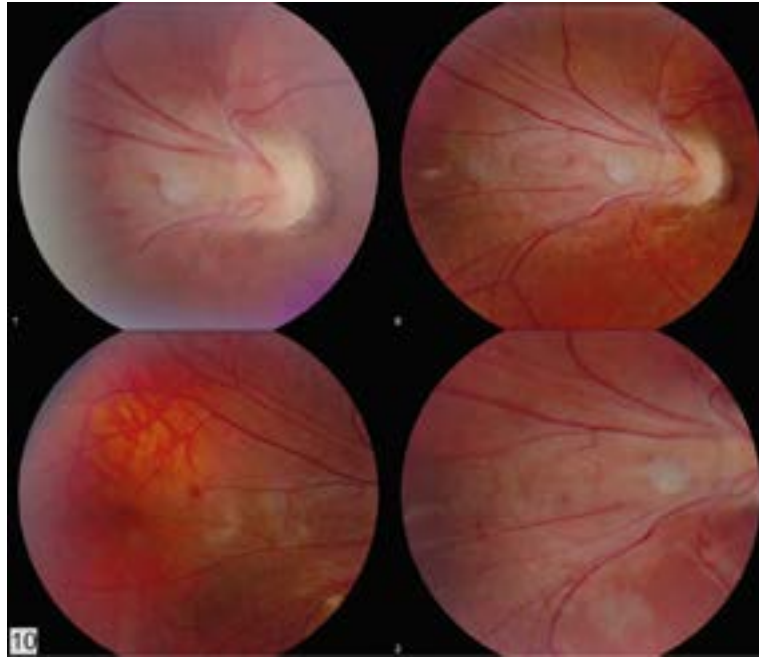


Figura 10: Evolución desfavorable. Pliegue falciforme con afectación macular.

se generalmente agudeza visual de rejilla (*grating visual acuity*) mediante tarjetas de Teller o similares, al tratarse de pacientes preverbales. Se considera una evolución desfavorable funcional si la agudeza visual de rejilla es $< 1,85$ cpv. Igualmente se evalúa desde el punto de vista funcional la presencia de alteraciones asociadas como: defectos significativos de refracción, nistagmus, estrabismo, etc.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA ROP

Tratamiento farmacológico de la ROP

Uso de anti-VEGF, pros y contras

Hay 4 antiVEGF que se han utilizado en el tratamiento de la ROP: bevacizumab (ac monoclonal completo indicado para el tratamiento de ciertas formas de cáncer, sin indicación para la ROP ni para la administración intravitrea), ranibizumab (fracción activa de ac monoclonal humanizado con indicación de administración intravitrea pero fuera de indicación para la ROP), pegaptanib (molécula que se une a la isoforma 165 del VEGF con indicación de administración intravitrea pero no para la ROP) y aflibercept (proteína que bloquea los receptores de VEGF con indicación de administración intravitrea pero no para la ROP). Actualmente sólo el ranibizumab tiene aprobada la indicación en ROP en su ficha técnica, con especificación de la dosis, pauta y momento de aplicación.

Datos favorables para su uso son:

- Es un tratamiento etiopatológico que no destruye la retina.
- Cada vez existen más conocimientos sobre su farmacocinética en prematuros.

- Está demostrada su eficacia en patología con base fisiopatológica similar en adultos (retinopatía diabética y otras patologías con neovascularización), y ya hay importante bibliografía en la ROP.
- Es un tratamiento que no requiere equipamiento especializado ni curva de aprendizaje y es barato, lo que lo hace especialmente útil en el caso de dificultades tecnológicas o económicas, como en los países en vías de desarrollo.
- Parece tener menos efectos secundarios que el laser, sobre todo en relación a formas graves de miopía, con mejores resultados funcionales. La miopía del prematuro no sólo se explica por el crecimiento axial, sino que tiene que ver con cambios en el eje iridocristaliniano y zona anterior que se ven alterados en su desarrollo por el laser.
- Es muy difícil hacer un estudio randomizado de morbilidad pues la muestra sería casi imposible de conseguir.

Datos en contra de su uso son:

- Hay un tratamiento actual eficaz, el láser diodo, sin ninguna complicación a nivel sistémico y escasas complicaciones locales.
- El uso de anti-VEGF es aún un tratamiento fuera de indicación, no sólo en cuanto a la patología, sino también en cuanto a la vía de administración en prematuros, aunque se están realizando ensayos clínicos.
- Está demostrado su paso a torrente sanguíneo y siguen sin conocerse sus efectos sistémicos en el resto de los órganos y aparatos donde el VEGF interviene directamente en su desarrollo.
- Se han descrito efectos adversos locales: DR, isquemia coroidea, endoftalmitis...
- Hay riesgo de reactivaciones, que pueden producirse más allá de las 60 semanas postconcepcionales, precisando controles a largo plazo.
- Se desconoce la evolución a largo plazo de las áreas avasculares periféricas que en ocasiones persisten tras el tratamiento.
- Sigue sin existir consenso sobre la indicación, el momento de aplicación y si usarlo como monoterapia o como coadyuvante al laser. Igualmente, sigue sin conocerse la dosificación adecuada. En cuanto a la dosis, se empezó utilizando de forma aleatoria y probablemente excesiva la mitad de la dosis del adulto, dado que el peso del niño es 1/50 del peso del adulto y el volumen ocular del niño es menos de la mitad del adulto. Actualmente se tiende a utilizar dosis menores. El ranibizumab tiene aprobado en ficha técnica 1/3 de la dosis del adulto.

En nuestro medio las **recomendaciones con apoyo bibliográfico** son:

- Se debe usar el ranibizumab, pues es el único que actualmente tiene aprobada en ficha técnica la indicación y la vía de administración intravítrea.
- Se puede usar:
 - Como monoterapia inicial en las indicaciones aprobadas en ficha técnica: ROP en zona I (estadío 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (estadío 3+) o enfermedad ROP-AP (ROP agresiva posterior)

- Como tratamiento coadyuvante en casos de ROP tratada en 360º con láser con riesgo de progresión y amenaza de pérdida visual, si no hay membranas fibrosas marcadas (por el riesgo de respuestas paradójicas con mayor tracción).
- Como monoterapia inicial en ROP independientemente de la zona y extensión de afectación en los casos en que no pueda realizarse tratamiento con láser por mala midriasis, opacidad de medios u otras causas.
- En ROP que precisa vitrectomía, asociada a la misma.

Otros tratamientos farmacológicos (20)

El propranolol. Su uso está extendido en el caso del tratamiento de los hemangiomas en niños. A nivel experimental, el propranolol reduce la sobreexpresión de VEGF. La administración sistémica reduce significativamente la progresión de ROP, pero al realizar ensayos clínicos tuvieron que suspenderse por los efectos secundarios graves en forma de hipotensión y bradicardia. Hay muchas dudas sobre si el bloqueo adrenérgico puede tener implicaciones en el desarrollo neuronal. Se están realizando estudios para ver el efecto del propranolol 0,2% en administración tópica en gotas.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La inflamación juega un papel fundamental en la patogénesis de la ROP. Recientes estudios han demostrado que la ciclooxigenasa (COX)-2 interviene en la neovascularización vía generación de Prostaglandina E2. Hay varios agentes farmacológicos que pueden actuar a este nivel.

EPO (eritropoyetina). Regulada por el HIF-1 α , hay disminución de su formación en caso de hiperoxia. La administración de EPO parece tener efecto protector frente a la neovascularización en los modelos animales, pero no hay resultados concluyentes en los prematuros con variabilidad en los resultados de diferentes trabajos, probablemente en relación con la importante fluctuación entre hipo e hiperoxia que se produce en el prematuro.

Cafeína. Se usa de forma extendida en el tratamiento de la apnea del prematuro y en un amplio ensayo (CAP: *Caffeine for Apnea of Prematurity*) se observó que tenía un efecto protector frente a la ROP. La cafeína potencia además los efectos antiinflamatorios de la inhibición del COX, potenciando los AINEs. Aún no se ha diferenciado si tiene acción independiente o asociada al efecto de mejoría de la apnea en el prematuro.

SÍNDROME VISUAL DE LA PREMATURIDAD

En la actualidad la principal causa de deficiencia visual en niños en países desarrollados es la deficiencia visual cerebral (CVI: *Cerebral Visual Impairment*), mientras que la ROP ha pasado del 3.^{er} al 7.^o puesto como causa de ceguera. Uno de los principales factores de riesgo de CVI es la prematuridad, fundamentalmente si ha habido ROP (aunque la evolución sea favorable) o son niños con EBPN (PN < 1000 gr), cuya incidencia ha

aumentado de forma significativa en los últimos años. Esto hace que actualmente el screening postnatal de la ROP sea tan importante como el seguimiento a largo plazo de los prematuros de riesgo, por la alta incidencia de patología oftalmológica que pueden presentar: CVI, estrabismo, defectos de refracción, nistagmus, problemas acomodativos, etc. Cada vez más tiende a hablarse en los prematuros no sólo de la ROP sino de todo un **síndrome oftalmológico de la prematuridad** (21), con alteraciones típicamente retinianas en el periodo postnatal inmediato en forma de ROP, pero también con alteraciones funcionales visuales a lo largo del neurodesarrollo. Para afrontar adecuadamente este aspecto, es muy importante formarse y familiarizarse con las alteraciones neurooftalmológicas que pueden presentar: alteraciones en el control oculomotor supranuclear (apraxia y ataxia visual), alteraciones del procesamiento visual (simultagnosia), dificultades en la interpretación de las escenas (dificultad en fondo-forma), alteración en la guía visual al movimiento o en el reconocimiento de objetos o en la orientación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fielder, A. Retinopathy of prematurity. En: Taylor E, ed. Paediatric Ophthalmology, 2nd ed. London: Blackwell Scienes Ltd, 1990: 537-553
2. Chang-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathofisiology, screening and treatment of ROP: A multidisciplinary perspective. *Prog Ret Eye Res* 2018; 62: 77-119.
3. Gilbert C, Malik ANJ, Nahar N, Das SK, Visser L, Sitati S, Ademola-Popoola DS. Epidemiology of ROP update-Africa is the new frontier. *Semin Perinatol* 2019; 43: 317-322.
4. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C, . Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013; 74 (suppl1): 35-49.
5. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004; 14 (suppl) a): S140-S144.
6. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revised. *Arch Ophthalmol* 2005;123: 991-999.
7. Flynn JT, Chang-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zona 1 and zona 2 disease. *An J Ophthalmol* 2006; 142: 46-59e2.
8. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-479.
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 randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
10. Ferrer C, González I, Pueyo V et al. Screening program for retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 8:184-188.
11. Hellstrom A, Hard AL. Screening and novel therapies for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2019; 138: 1046-1048.
12. Quin GE, Ying GS, Repka MX et al. Timely implementation of a retinopathy of prematurity telemedicine system. *JAAPOS* 2016; 20: 425-430.
13. Cummings JJ, Polin RA; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2016; 138(2): e20161576. doi: 10.1542/peds.2016-1576.
14. HansenRM, Moskowitz A, Akula JD, Fulton AB. The neural retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56:32-57.

2. Retinopatía del prematuro

Inmaculada González Viejo, Miguel A. Harto

15. Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I et al. IGF-1 in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2016; 30-31: 75-80
16. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ et al. Docosahexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017, 376(13):1245-125.
17. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol* 2016 36: 913-920.
18. Kindinger, LindsayM; David, Anna L. The role of the obstetrician in the prevention of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* 2019; 43: 323-332.
19. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, et al. A protocol for the treatment of retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013; 88: 231-6.
20. Aranda, JV; Qu J, Valencia GB, Beharry KD. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* 2019; 43: 360-366.
21. Gonzalez I, Pueyo V, Ferrer C, Garcia-Ormaechea I, Prieto E. Visual Syndrome of Prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014; 89:429-430.