

# RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Dra. Mónica Morgues N.

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una enfermedad vaso proliferativa de los vasos que irrigan la retina, en la cual primero existe una detención del crecimiento vascular, para continuar con una anormal maduración de los vasos produciéndose neovasos que llevan potencialmente a la posibilidad de daño permanente en la retina, por edema, tortuosidad, tracción e incluso al desprendimiento de la misma.

El feto, normalmente se desarrolla en un medio con baja tensión de O<sub>2</sub> y el mecanismo para mantenerse en niveles altos de concentración de oxígeno no está completamente desarrollado. Es por ello que en parénquimas altamente sensibles ocurren alteraciones de la arquitectura vascular y tisular.

**La secuencia normal de la vascularización del ojo es importante en la comprensión de la patogénesis de la ROP:**

- Los vasos sanguíneos como los entendemos no están presentes en la retina hasta aproximadamente la semana 16 de gestación. Desde la sexta semana, el segmento anterior del ojo recibe su suministro vascular desde la arteria hialoide, esta arteria se origina en el nervio óptico, atraviesa el humor vítreo, y suple vasos para la superficie del cristalino y el iris. Estos vasos iniciales se reabsorben por lo general en la semana 34 de gestación.
- Normalmente la vasculogénesis de la retina ocurre in útero en un ambiente de hipoxia relativa y de niveles fisiológicos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Al momento de nacer el niño en forma prematura, la retina se vuelve hiperóxica aún en aire ambiental, se produce así la fase obliterativa en que existe disminución de los niveles de VEGF y secundariamente se detiene la vascularización entre la retina vascular y avascular. (22 a 30 semanas post concepción)
- Bajo condiciones de hiperoxia la expresión de VEGF es frenado antes que el desarrollo vascular se complete normalmente, se oblitera el vaso central de la retina, por pasar el tejido a estar no perfundido se hace en consecuencia altamente hipóxico, induciendo una fuerte e incontrolada secreción de VEGF con la formación de yemas vasculares que invaden el vítreo, características de la neovascularización patológica, esta es la fase proliferativa, que lleva a ROP.

Se postula que un primer daño sería causado por factores como la hipotensión, hipoxia

o hiperoxia, llevando a la formación de radicales libres, que perjudicarían el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y perturbarían la angiogénesis normal de la retina. Después de esta interrupción, los vasos reasumen un crecimiento, normal o anormal. Se pueden formar nuevos vasos por fuera de la retina en el vítreo, la permeabilidad anormalmente aumentada de estos nuevos vasos (neovascularización) puede dar lugar a edema y hemorragia retiniana.

Los principales factores de riesgo descritos son: prematuridad, el uso de oxígeno (tanto hipoxia como hiperoxia), el sexo masculino y la raza blanca. Existen otros factores que tienen relación porque actúan alterando la perfusión y oxigenación:

1. Trastornos circulatorios (hipotensión, shock).
2. Oxigenoterapia prolongada (>28 días).
3. Ventilación mecánica prolongada (> 7 días).
4. Transfusiones (volúmenes de sangre transfundida > 2).
5. Apneas (reanimación con altas concentraciones de O<sub>2</sub>).
6. Deficiencia de Vitamina E (antioxidante y protector de membrana celular).
7. Septicemia (metabolitos de la ciclo-oxigenasa).
8. HIC (fluctuación de circulación cerebral y Presión endoretinal). Daño cortical visual agregado.
9. Acidosis, hipocapnia, alcalosis.

Se demostró que la sobreexposición a la luz intensa no altera el flujo retiniano, como se pensaba inicialmente.

Kate Campbell recién en 1951 sugirió por primera vez la asociación entre las altas concentraciones de O<sub>2</sub> y la aparición de Retinopatía del prematuro en niños extremo bajo peso. **Primera epidemia** de ROP. Esta asociación luego fue corroborada por varios estudios entre 1950 a 1960 que controlaron y limitaron el uso de O<sub>2</sub> en los prematuros con lo que cayó la incidencia de ROP.

A mediados de los años 60 los estudios publicados por Avery; MacDonald y Oppenheimer comunicaron que la muerte y el daño neurológico se habían elevado en proporción inversa a la caída de la incidencia de ROP en prematuros. Con esa evolución del tema se liberaliza el uso de oxígeno y comienza el desarrollo médico y tecnológico, con lo cual los niños de muy bajo peso y extremo bajo peso al nacer comenzaron sobrevivir. Así nace la **Segunda epidemia**. Si bien los casos de ROP han ido disminuyendo en países desarrollados y con desarrollo intermedio, la enfermedad continua en aumento en base a países en vías de desarrollo donde los prematuros de extremo bajo peso han comenzado a sobrevivir pero con incidencias altas de complicaciones como la ROP. Este fenómeno se ha llamado **Tercera epidemia**.

La ROP es una de las principales causas de ceguera en la infancia, siendo de un 8 a 60% de los ciegos infantiles, según los distintos estudios de incidencia en los diferentes países. Es inversamente proporcional al grado de desarrollo de los países que reportan datos.

Por cada semana más que el bebé permanece en el útero materno, disminuye en un 27% las probabilidades de presentar ROP después de nacer.

EG (Semanas)	N	ROP % (n)	ROP III a IV % (n)
23	12	83 (10)	50 (5/10)
24	87	56 (49)	37 (18/49)
25	213	58 (123)	44 (54/123)
26	379	44 (168)	36 (61/168)
27	536	40 (216)	33 (71/216)
28	880	30 (261)	25 (64/261)
29	861	21 (179)	17 (30/179)
30	1384	14 (186)	12 (23/186)
31	1322	9 (121)	18 (22/121)
Total	5674	23 (1313)	26 (348/1313)

El oxígeno debe ser considerado en tres periodos en el recién nacido: 1) el inmediato transicional después del nacimiento, 2) la fase aguda de neonato enfermo y 3) la recuperación de la enfermedad neonatal.

El transicional inmediato varía si es un parto vaginal o un nacimiento por cesárea y a los 5 minutos es mayor la saturación de oxígeno en el primero. Algunos prematuros requieren suplemento de oxígeno para alcanzar niveles de oxigenación adecuados en los primeros 20 minutos de vida. Es decir para resucitación de prematuros < de 32 semanas una concentración inicial de oxígeno entre 30-40% es más apropiada para alcanzar una saturación de 80% a los 5 minutos de vida y estabilizarse en 88 a 92 % a los 10 minutos o más lentamente. ( Ver capítulo de oxigenoterapia)

El periodo agudo de enfermedad, donde en los primeras días la saturación de oxígeno debe mantenerse en un rango bajo ya que si se superan los límites de 90 a 94%, tienen cuatro veces más riesgo de desarrollar ROP los que se mueven en el límite alto que aquellos que tienen un límite bajo 92%.

En el periodo de recuperación el uso de saturaciones muy altas de oxígeno o > de 95% durante la fase de recuperación no tiene ningún beneficio obvio con la posible excepción de menor progresión de ROP para infantes sin enfermedad plus, sin embargo el costo de usar saturaciones de oxígeno altas incluye un incremento en la incidencia y posible severidad de DBP por toxicidad del oxígeno, oxígeno dependencia y mayor hospitalizaciones por enfermedades respiratorias durante la infancia inicial. Por lo tanto no se recomienda el uso y se mantiene la recomendación de 90 a 94%.

## Clasificación:

Se clasifica la enfermedad según Estadio evolutivo o Severidad en “Grados” o “Etapas”, que dependen de :

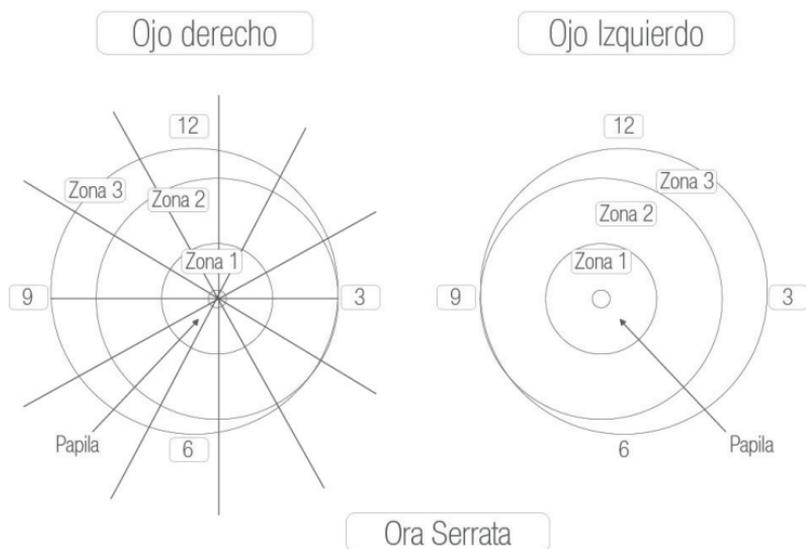
- I. Línea de demarcación entre la retina avascular de la vascular.
- II. Loma o Cordón o “Ridge”, es decir la línea adquiere volumen.

- III. Proliferación fibrovascular extra-retinal que se ubican en el ridge.
- IV. Desprendimiento de retina traccional periférico, sin compromiso de la mácula (IV A) o con compromiso macular (IV B).
- V. Desprendimiento de retina total.

Vascularización incompleta pero sin nada de lo anteriormente descrito es sólo inmadurez y no hay enfermedad.

Forma parte de la clasificación de la enfermedad lo que se ha llamado la "Enfermedad Plus", es decir se encuentran los vasos tortuosos, solevantados con zonas de edema y/o hemorragias.

Extensión y localización del compromiso vascular retiniano también juega un rol en la gravedad de la enfermedad. Las Zonas se comprometen en sectores que se describen como en horas y dan cuenta de la extensión de la lesión.



- Zona 1. Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fovea.
- Zona 2. Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
- Zona 3. El espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2.

**Retinopatía umbral** es una retinopatía en estadio III con presencia de enfermedad plus en zona 1 o 2 y que se extienda al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas discontinuas. Indica necesidad de tratamiento.

**Retinopatía agresiva posterior** es una forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad plus.

## Tamizaje ocular:

Lo más limitante es el diagnóstico para realizar la terapia en forma oportuna. La técnica estándar para estudio de retina es la oftalmoscopia binocular indirecta, lo cual pone en riesgo el diagnóstico adecuado de los niños dado que requiere de un oftalmólogo calificado y experto en visualizar prematuros e identificar los distintos estadios de la enfermedad en forma oportuna, lo que es difícil de obtener en muchas localidades alejadas. Es por ello que técnicas modernas de fotografía digital integrada, permiten el diagnóstico a distancia con Telemedicina, mejorando mucho la certeza del diagnóstico y asegurando al prematuro un diagnóstico oportuno y experto.

Debe ser realizado el primer examen entre la 4 y 6 semanas de vida y luego según indicación oftalmológica cada 2 semanas o menos.

### Claificación según ET-ROP 2003: (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity)

#### Tipo 1 (el más grave y quirúrgico):

- a) Zona 1: cualquier estadio ROP con enfermedad plus (+).
- b) Zona 2 o 3: estadios II o III ROP con enfermedad plus (+) y según la extensión.

#### Tipo 2:

- a) Zona 1: estadios I o II ROP sin enfermedad plus.
- b) Zona 2 y 3: estadio III ROP sin enfermedad plus.

El ET-ROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study) en 2003, recomendó que algunas retinopatías con ciertas características concretas tenían mejores resultados funcionales y anatómicos si se realizaba tratamiento de forma precoz antes de alcanzar el estadio umbral, por ello actualmente algunas retinopatías se tratan en estadio preumbral. Actualmente, el tratamiento de elección es la ablación de la retina avascular con láser de diodo.

En el estudio BEAT-ROP se demostró que el uso del anti angiogénico Bevacizumab (Avastin) inyectado directamente en el vítreo en casos de ROP en estadio III con enfermedad plus (+) en Zona 1 mostró mejores resultados que el Láser diodo. En cambio en Zona 2 no se observó ventaja tan significativa. Si bien el tratamiento antiangiogénico puede no ser efectivo y continuar la neovascularización dentro del vítreo, no es destructivo como el láser y permitiría usar el laser posteriormente frente a la falta de respuesta. Se estima que los resultados de visión futura son mucho mejores en casos donde hubo respuesta e involución de la enfermedad.

La Vitrectomía de realizarse en Estadios IV- A, antes que el desprendimiento de la retina comprometa la mácula, ya que se obtienen así mejores resultados visuales.

## Bibliografía.

1. Walter M. Fierson, MD, FAAP, Antonio Capone Jr, MD, the *AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON OPHTHALMOLOGY*, *AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY*, and *AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS*. Telemedicine for Evaluation of Retinopathy of Prematurity. *PEDIATRICS* Volume 135, number 1, January 2015.
2. 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.
3. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010;30:Suppl:S24-S31.
4. Helen A. Mintz-Hittner, M.D., Kathleen A. Kennedy, M.D., M.P.H., and Alice Z. Chuang, Ph.D., for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603-615