



RETINOPATÍA DEL PREMATURO

DRA. JENNIFER RODRIGUES BOCK – RESIDENTE DE PEDIATRÍA USS



HOJA DE RUTA

- Introducción
- Incidencia
- Factores de riesgo
- Patogenia
- Diagnostico
- Tratamiento
- Seguimiento
- Prevención
- Pronóstico

INTRODUCCIÓN

- La retinopatía del prematuro (ROP) es una patología proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina por inmadurez.
- Shunts vasculares, neovascularización, desprendimiento de retina y ceguera
- Etiología multifactorial: inmadurez
- Primera causa de ceguera infantil en países en vías de desarrollo
- Descrito por primera vez en 1940 por el Dr. Stewart Clifford como fibroplasia retrolental
- Aumento de la prevalencia con el invento de incubadoras con soporte de oxígeno y mayor sobrevivencia del prematuro

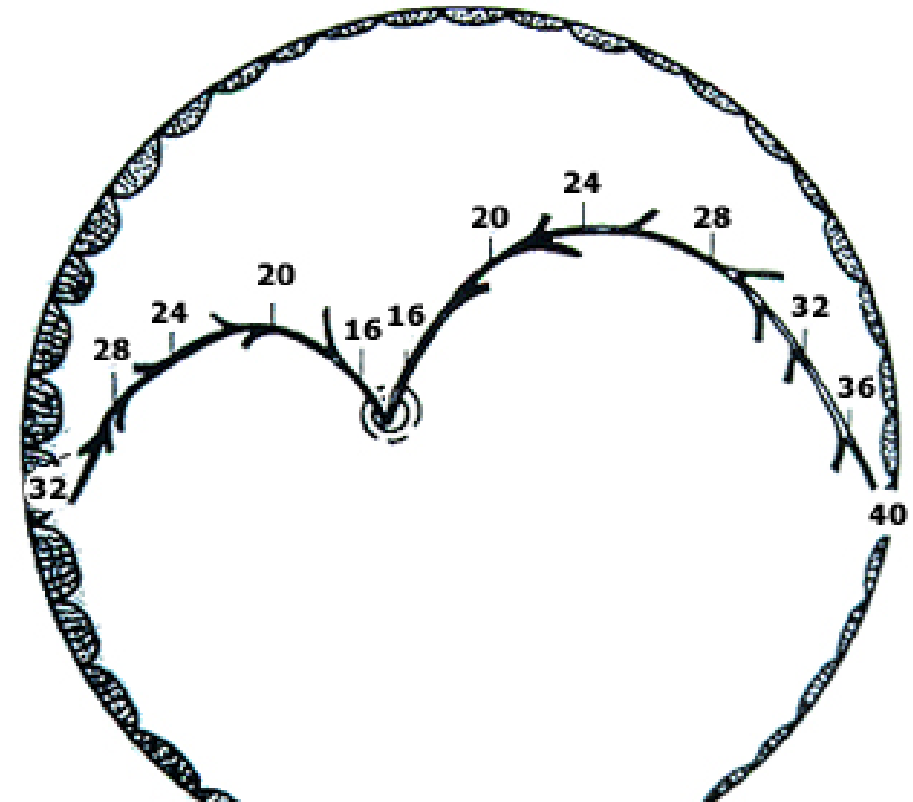
INCIDENCIA

- 20.000 niños al año con deterioro severo de la visión o ceguera a nivel mundial por ROP
- Ceguera: EE.UU. ~14% vs Países en Desarrollo > 20%. Chile 18%
- Incidencia inversamente relacionada a la Edad Gestacional y Peso de Nacimiento
- Neocosur: disminución de la incidencia de 29% a 17% en <1500g entre los años 2000-2014

PATOGENIA

Desarrollo normal

- La retina es avascular hasta las 16 semanas de gestación
- Las células endoteliales producen IGF-I, que entre otras funciones estimula síntesis de VEGF
- Red arteriovenosa parte en el nervio óptico y avanza radialmente hacia el borde anterior (ora serrata)
- Vascularización periferia nasal: 32 sem
- Vascularización zona temporal: 40-44 sem
- La hipoxia es un potente factor angiogénico, aumentando IGF-I y secundariamente VEGF



PATOGENIA

Vascularización en ROP

- 2 fases:
 - Inhibición angiogénesis
 - Neovascularización
- Se genera shunt arteriovenoso en zona entre retina vascular y avascular – visible como un lomo
- Cuando la actividad se reinicia, las células endoteliales inmaduras y mesenquimáticas primitivas pueden diferenciarse a endotelio normal (90%), o formar neovasos no diferenciados
- Permeabilidad aumentada de nuevos vasos lleva a edema y hemorragia
- Desarrollo de tejido fibrovascular anormal produce retracciones y desprendimiento de la retina
- Generación de factores de neovascularización

PATOGENIA

Rol de la regulación de la expresión de VEGF y otras citoquinas

- IGF-I apoya desarrollo vascular normal y su disminución luego del parto prematuro (<10 ng/mL vs 50 in utero) inhibe el crecimiento vascular, induce hipoxia retinal y acumulo de VEGF
- ↑ IGF-I lleva a neovascularización
- Receptor VEGFR-1 activado por PGF-1 protege contra la destrucción de vasos por la hiperoxia
- EPO – producción inducida por hipoxia, induce angiogenesis

Rol del oxígeno suplementario

- O₂ inhibe VEGF e hipoxia lo aumenta
- Cambio de un ambiente con escaso oxígeno a niveles de O₂ elevadas induce vaso-obliteración
- Al disminuir aporte de oxígeno se genera angiogenesis con neovascularización
- Radicales libres derivados del O₂ – mediadores directos del daño celular
- Fluctuación de la SatO₂, hipoxia e hiperoxia

FASES DE LA ROP

Fase 1 (hiperoxia)

- Detención del crecimiento de los vasos y regresión de otros ya formados
- Retina periférica avascular, sin nutrientes ni O₂
- Desde nacimiento hasta las 30-34 semanas

Fase 2 (isquemia-hipoxia)

- Factores angiogénicos como VEGF y EPO estimulan neovascularización
- Vasos inmaduros, no responden a mecanismos de regulación
- Hipoxia por aumento de requerimientos de la retina en maduración

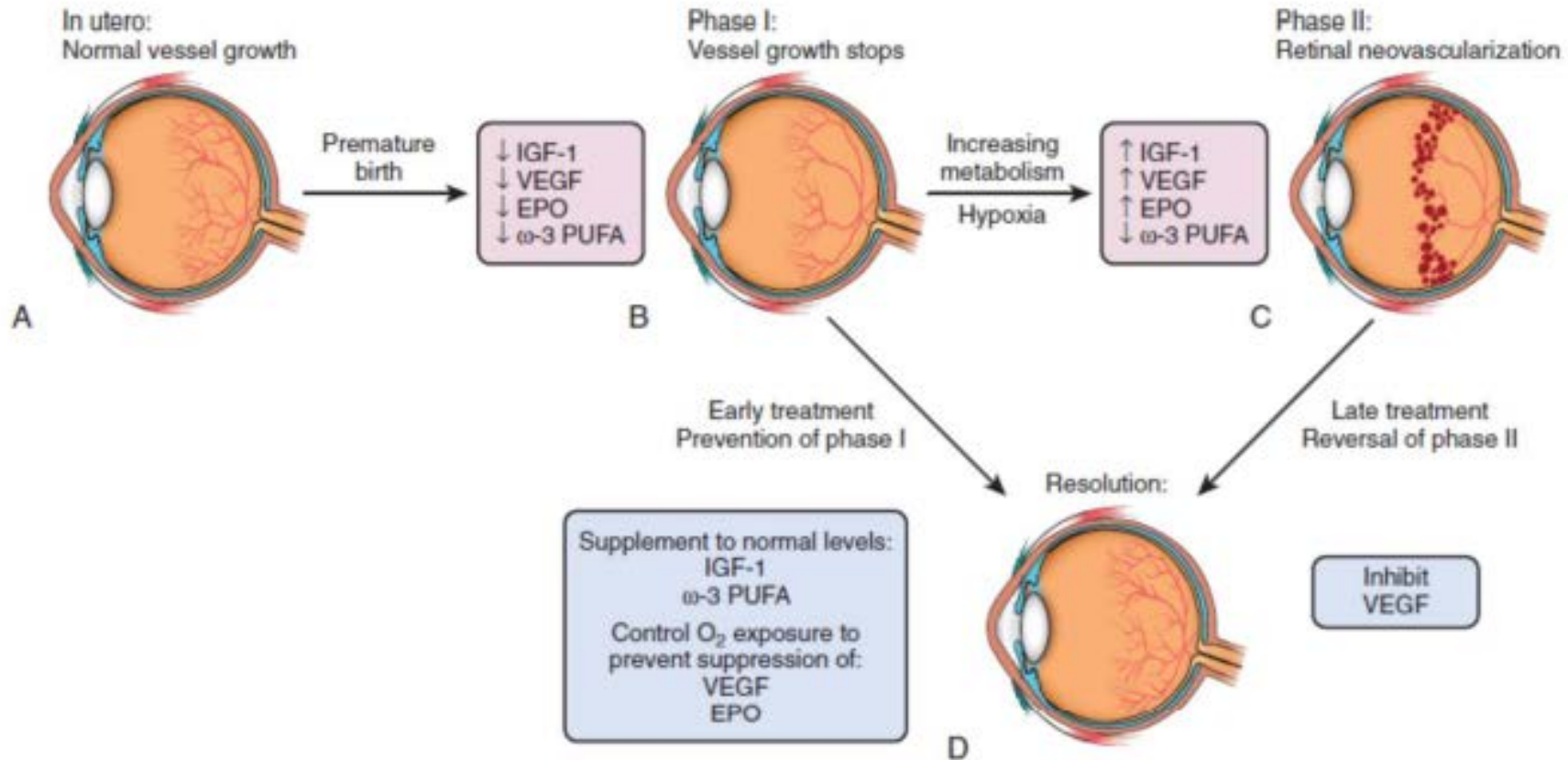


Figure 104-2 Progression of retinopathy of prematurity. **A**, Oxygen tension is low in utero. **B**, Phase I: After birth until \approx 30 weeks' postmenstrual age, retinal vascularization is inhibited because of hyperoxia and loss of the nutrients and growth factors provided at the maternal-fetal interface. Blood-vessel growth stops and as the retina matures and metabolic demand increases, hypoxia results. **C**, Phase 2: The hypoxic retina stimulates expression of the oxygen-regulated factors such as erythropoietin (EPO) and vascular endothelial growth factor (VEGF), which stimulate retinal neovascularization. Insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations increase slowly from low concentrations after preterm birth to concentrations high enough to allow effects on the concentration of VEGF pathways. **D**, Resolution of retinopathy might be achieved through prevention of phase I by increasing IGF-I to in utero concentrations and by limiting oxygen to prevent suppression of VEGF; alternatively, VEGF can be suppressed in phase 2 after neovascularization with laser therapy or an antibody. EPO, Erythropoietin; ω -3 PUFA, ω -3 polyunsaturated fatty acids. (Adapted from Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177-5182, by permission of the Association for Research in Vision and Ophthalmology.)

FACTORES DE RIESGO

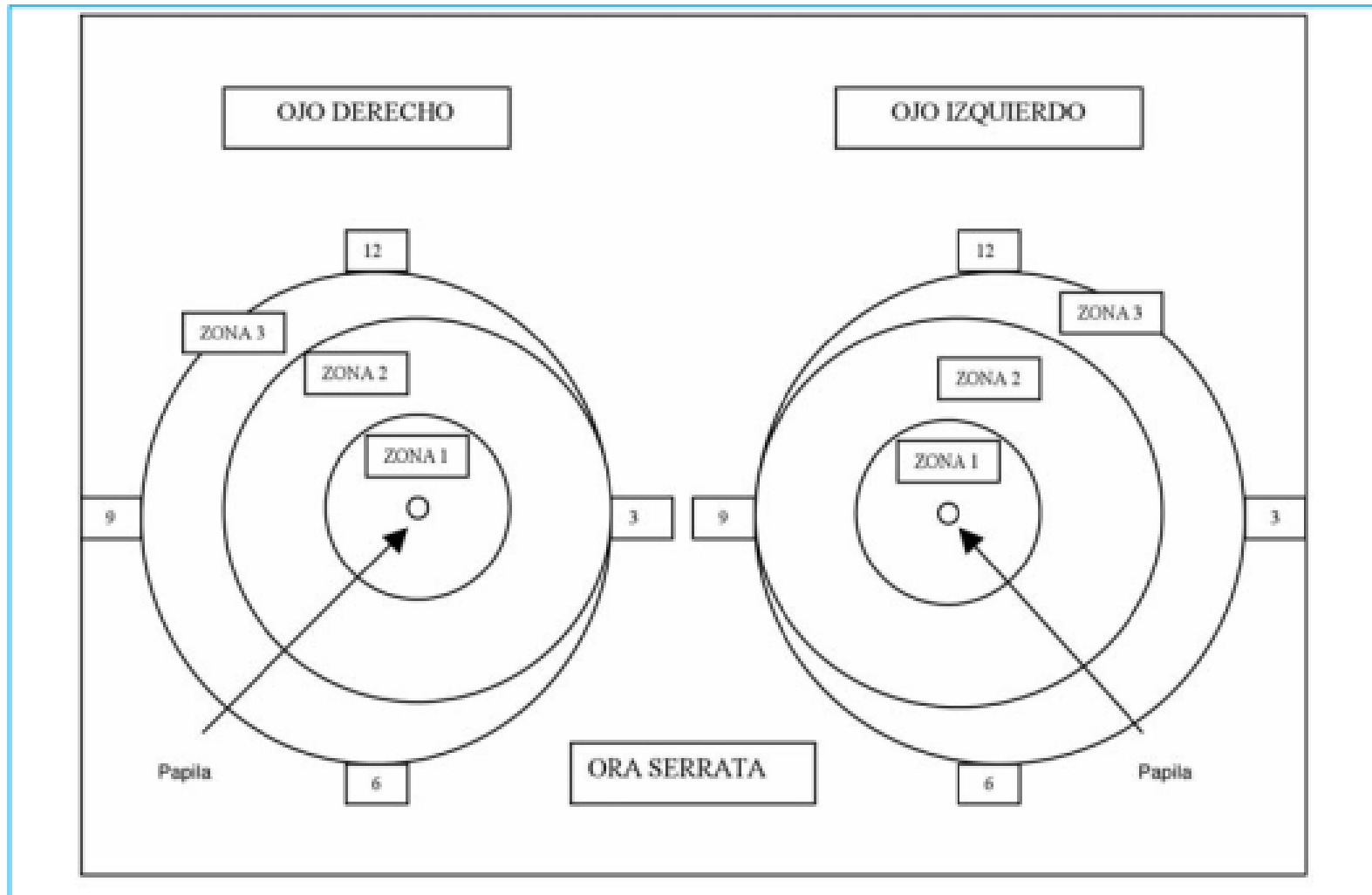
- Prematurez
 - Por cada semana más que el bebé permanece en el útero materno, disminuye en un 27% las probabilidades de presentar ROP
- Oxigenoterapia
 - Evitar PaO₂ >80mmHg y SatO₂ >95
- RCIU
- Corioamnionitis
- SHE
- Diabetes Gestacional
- Hiperglicemia
- Hipercapnia
- Transfusiones sanguíneas
- Hemorragia intracraneana
- Episodios de apnea y bradicardia
- SDR
- Displasia broncopulmonar
- Sepsis (especialmente fúngica)
- Nutrición parenteral prolongada
- Acidosis
- Ventilación Mecánica >7 días
- Drogas autonómicas (cafeína, dopamina)
 - Asociaciones positivas y negativas

DIAGNÓSTICO

- Diagnóstico clínico con examen de fondo de ojo dilatado con oftalmoscopio binocular indirecto
- Se tipifica en 5 etapas de acuerdo a la clasificación internacional de la ROP
 - Localización (zona)
 - Severidad (etapa)
 - Extensión (meridianos horarios)



LOCALIZACIÓN



ETAPAS CLÍNICAS

I.-Etapasclínicas: Committee for the Classification of Rethinopatly of Prematurity (2005)

Etapa 1.- (leve) Se observa fina línea de demarcación entre retina vascular y avascular

Etapa 2.- (moderada) aparece un sollevamiento o lomo ("ridge") que se extiende fuera del plano de la retina.

Etapa 3.- (severa) proliferación fibrovascular a partir del ridge.

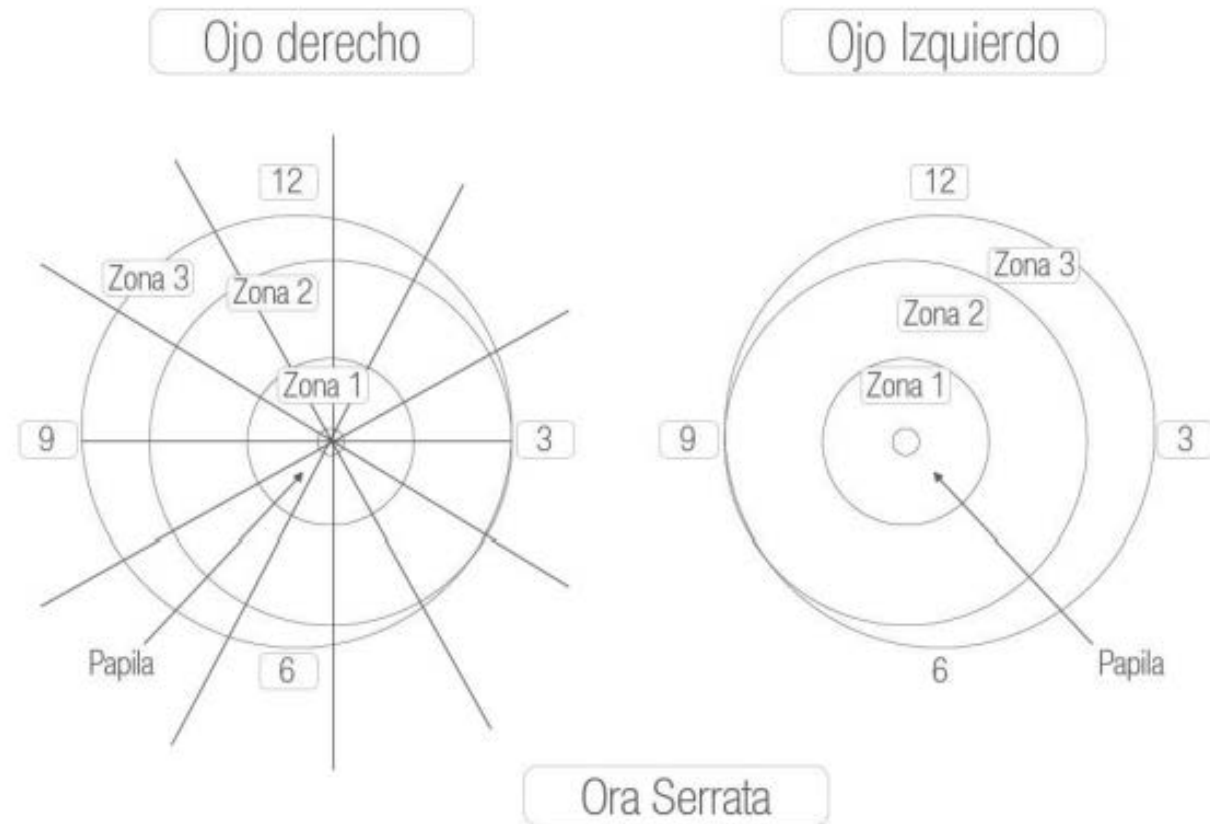
Etapa 4.- (muy grave) desprendimiento de retina subtotal

4.a.- sin compromiso foveal (de mal pronóstico si no se trata precozmente)

4.b.- con compromiso foveal (forma avanzada del desprendimiento : urgencia quirúrgica .

Etapa 5.- (extremadamente grave) desprendimiento total de retina (con muy mal pronóstico).

EXTENSIÓN



PARÁMETROS ADICIONALES

- **Enfermedad Plus:** Se define como la presencia de tortuosidad y dilatación vascular de arterias y venas de la retina en al menos 2 cuadrantes del polo posterior. Es un indicador importante de actividad de la ROP y marca un punto clave en la decisión de tratamiento. Cuando presente se agrega un signo “+” a la etapa. **Pre-plus** cuando anormalidades en polo posterior insuficientes para diagnóstico de plus, pero más dilatados y tortuosos que normal
- **Enfermedad Umbral:** es una retinopatía en estadio III con presencia de enfermedad plus en zona I o 2 y que se extienda al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas discontinuas. Indica necesidad de tratamiento con ablación. 50% probabilidad de evolución a ceguera. Sin tto 95% de evolución natural a desprendimiento de retina.
- **ROP posterior agresiva (AP-ROP):** Se presenta en zona I o 2 posterior y progresa a etapa 5 en el 50% si no es tratada. Severa y rápidamente progresiva con signos clínicos atípicos. Conocida como enfermedad RUSH.



PROTOCOLO DE MANEJO ROP

- Screening: Fondo de Ojo
 - A todo prematuro <1500g PN y/o <32 semanas EG
 - RN 1500-2000g con factores de riesgo asociados
 - Tx de sangre repetidas
 - Sepsis
 - Oxigenoterapia prolongada
 - Primer examen a las 4 semanas de edad cronológica

Tabla: Frecuencia de examen

2-3 veces por semana	ROP Zona I Etapa 2
	ROP Zona II Etapa 3
1 vez por semana	Inmadurez retinal zona I o ROP Zona II Etapa 2
	ROP en regresión Zona I
Cada 2 semanas	ROP Zona II Etapa 1
	ROP en regresión Etapa 2
Cada 3 semanas	No ROP zona II
	ROP Zona III Etapa 1 ó 2
	ROP Zona III en regresión

PROTOCOLO DE MANEJO ROP

- Tratamiento a todos los niños con ROP tipo I
 - Mantener exámenes hasta que vasculatura se complete hasta ora serrata temporal, o enfermedad regrese luego de tratamiento o requiera retratamiento
 - Si son muy pequeños con examen normal, corroborar a las 2 semanas.
- Examen realizado con oftalmoscopio binocular indirecto con lente de 20-28 dioptrías más indentador, utilizando separadores de párpados, previa dilatación y anestesia tópica

ESTUDIO COOPERATIVO DE TRATAMIENTO TEMPRANO PARA ROP (ETROP)

- ROP tipo 1: requiere tratamiento con ablación retinal periférica dentro de 72h del dg
 - Zona I, cualquier etapa con enfermedad plus (+)
 - Zona I, etapa 3 de ROP sin enfermedad plus
 - Zona II, etapa 2-3 de ROP con enfermedad plus (+)
- ROP tipo 2: seguimiento
 - Zona I, etapa 1 o 2 sin enfermedad plus
 - Zona II, etapa 3 sin enfermedad plus

TRATAMIENTO

- **Crioterapia:** aplica onda de frío a la retina avascular mediante sonda apoyada en la conjuntiva suprayacente. Mejor pronóstico en un 50% de los casos. Anestesia general o local
- **Fotocoagulación:** aplica energía laser de argón o diodo a la retina avascular mediante oftalmoscopio. Resultados similares a la crioterapia. Más fácil de administrar, mejor tolerado.
- **Inhibición del VEGF:** administración intravítrea de inhibidores del VEGF, como bevacizumab (avastín) o ranibizumab (lucentis). Mejores resultados, efectivos en inducir la regresión de la ROP, especialmente en enfermedad posterior, pero efecto puede ser transitorio.
- **Cerclaje escleral:** implante de una banda de silicona episcleral en 360° para producir indentación circunferencial. Indicación en etapa 4.
- **Vitrectomía:** Indicada en casos en etapa 5. Cerrada o a cielo abierto (en casos con opacidad corneal). Mejores resultados en etapa 4 a.

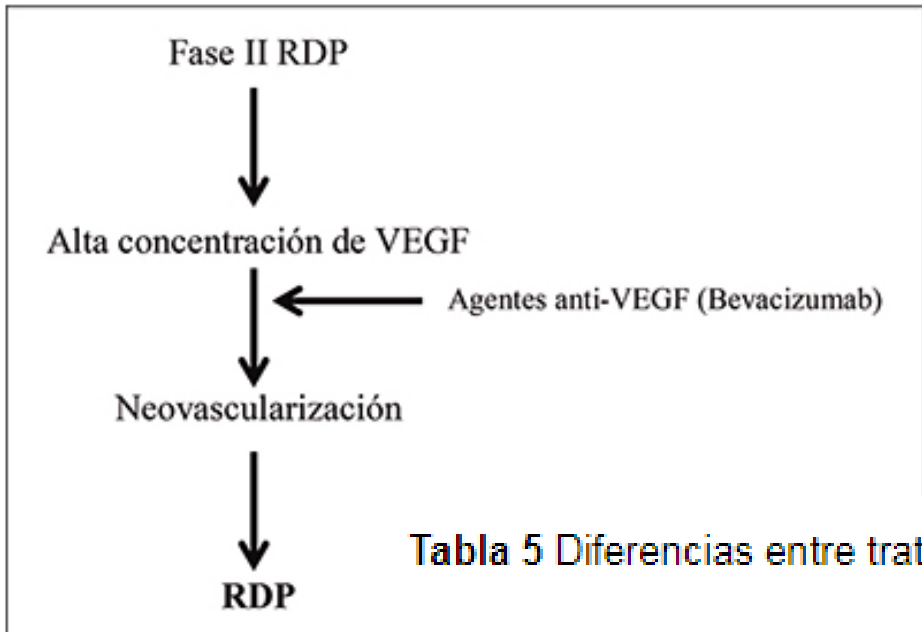


Tabla 5 Diferencias entre tratamiento con láser y Bevacizumab.

Láser	Bevacizumab
- Requiere anestesia general	- Requiere sólo sedación
- Requiere habitualmente intubación	- No requiere intubación
- Requiere experiencia del oftalmólogo	- Mínima experiencia del oftalmólogo
- Requiere equipo láser	- Requiere solo una jeringa (más económico)
- Es demoroso (1 a 2 h)	- Procedimiento rápido
- Destruye parte de la retina	- No destruye la retina
- Significativo % de errores de refracción a futuro.	- Menor % de errores de refracción a futuro
- Sin riesgo de endoftalmitis	- Riesgo muy infrecuente de endoftalmitis

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

- Laser
 - Formación de cataratas
 - Hemorragias del segmento anterior y vítreo
 - Adhesión del iris al cristalino
 - Disminución de presión intraocular.
- Inhibidores VEGF (Ac monoclonal)
 - Alto peso molecular, disminuye la posibilidad de penetrar a la retina, lo que podría potencialmente afectar el desarrollo de esta
 - Hemorragia vítrea, hifema, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata (1%), recurrencia de la angiogénesis y disminución de los niveles séricos de VEGF, que es importante en el desarrollo de diversos órganos que están en formación
 - Aprobado por FDA para su uso en adultos y algunos tipos de cancer

SEGUIMIENTO

- Mayor riesgo de estrabismo, ambliopía, defectos de refracción (especialmente miopía), anisometropía, catarata, glaucoma y desprendimiento de retina
- Recomendaciones de seguimiento oftalmológico del pretérmino
 - $\leq 1500\text{g. y/o} < 32$ semanas
 - RN sin ROP o ROP II: Control anual hasta los 4 años
 - RN con ROP tipo 2: Cada 3 meses hasta el año, luego cada 6 meses hasta los 4 años y anualmente hasta los 18 años
- Post quirúrgico
 - Realizar un primer control entre los 2 y 7 días post operación
 - Segundo control a los 14 días
 - Luego continuar como ROP tipo 2

PREVENCIÓN

- Prevención de la prematurez y bajo peso de nacimiento
- Mantener objetivo de saturación entre 90-94%
- Evitar marcadas fluctuaciones entre hiperoxia e hipoxia en prematuros en riesgo
- Adecuada nutrición: ácidos grasos PUFAs omega-3, lactancia materna
- Suplementación precoz de IGF-I en prematuros extremos con plasma fresco congelado

PRONOSTICO

- Hasta la etapa 3 es reversible sin mayores secuelas
- >80% de los PT extremos (<1000g) desarrollarán ROP, siendo 10-15% ROP grave. Mayoría se resolverá sin tratamiento
- La ROP posterior agresiva es de mal pronóstico, pese a tratamiento
- La ceguera bilateral actualmente es rara

BIBLIOGRAFÍA

- Guía Clínica 2010 Retinopatía del Prematuro. MINSAL Chile
- Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. Asociación española de pediatría. AN Pediatr (Barc). 2009; 71 (6):514-523
- J.L Tapia A. González. Neonatología 4ª ed. 2018 cap. 35. (291-303).
- Guías de Práctica Clínica Unidad de Paciente Crítico Neonatal. Hospital San Juan de Dios. La Serena. 2020. cap. 57. (372-375).
- Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. Up to date. January 2020.
- Kim, S. J., Port, A. D., Swan, R., Campbell, J. P., Chan, R., & Chiang, M. F. (2018). Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of ophthalmology*, 63(5), 618–637. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.002>
- Tsang, J., Liu, J., & Lo, A. (2019). Vascular and Neuronal Protection in the Developing Retina: Potential Therapeutic Targets for Retinopathy of Prematurity. *International journal of molecular sciences*, 20(17), 4321. <https://doi.org/10.3390/ijms20174321>
- Hartnett M. E. (2017). Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Survey of ophthalmology*, 62(3), 257–276. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.004>
- Sen, P., Jain, S., & Bhende, P. (2018). Stage 5 retinopathy of prematurity: An update. *Taiwan journal of ophthalmology*, 8(4), 205–215. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_61_18
- Guías de Práctica Clínica Hospital San José. 2016 Cap. 62. (348-353)
- Bancalari M., Aldo, & Schade, Ricardo. (2020). Retinopatía del prematuro: Actualización en detección y tratamiento. *Revista chilena de pediatría*, 91(1), 122-130. Epub 22 de enero de 2020. <https://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i1.1079>