

Tratamiento no quirúrgico de la retinopatía del prematuro

A. Serra Castanera

Hospital Sant Joan de Déu

Correspondencia:

A. Serra Castanera

E-mail: aserra@hsjdbcn.org

Crioterapia

A partir de 1972 empezaron a aparecer en la literatura diversos estudios que indicaban que la criocoagulación de la retina periférica avascular podía ser un tratamiento efectivo para evitar el desprendimiento de retina en la retinopatía del prematuro^{1,2}.

Con la intención de valorar la eficacia y seguridad de la crioterapia para el tratamiento de la ROP activa, se diseñó un estudio multicéntrico randomizado (CRYO-ROP) que comparaba crioterapia versus observación en 291 casos de ROP en estadio umbral (estadio 3 que afecte 5 horas contiguas o 8 horas discontinuas en zonas I o II, con enfermedad plus). Este estudio demostró la eficacia del tratamiento frente a la observación, reduciendo a la mitad el número de casos con resultado anatómico desfavorable. Sin embargo, más del 20% de los casos evolucionaban a desprendimiento de retina a pesar del tratamiento, y la reducción en resultado visual desfavorable era menos llamativa (25%); además el índice de complicaciones intraoperatorias era elevado (17% lesiones conjuntivales, 22% hemorragias intraoculares) y el índice de miopía a largo plazo también^{3,4}.

Fotocoagulación

Por todo ello, desde el principio de los 90 se empezó a utilizar la fotocoagulación con láser, inicialmente Argón, después el Diodo, demostrando su seguridad y eficacia. Diversos estudios comparaban fotocoagulación con crioterapia, demostrando que los resultados anatómicos eran similares o mejores con el láser⁵, presentaban menor índice de complicaciones intraoperatorias, y los resultados visual y refractivo también eran claramente mejor a largo plazo^{6,7}. Actualmente, el tratamiento de la ROP mediante fotocoagulación con láser de Diodo es la técnica de elección en todo el mundo.

Indicaciones de la fotocoagulación

Cuando se diseñó el estudio CRYO-ROP se consensuó que el tratamiento debía realizarse al alcanzar el estadio Umbral. Esta decisión se adoptó siguiendo un criterio estadístico: a partir de ese estadio, más del 50% de los casos evolucionaban a desprendimiento de retina si no se realizaba tratamiento. Al pasar al tratamiento con láser, inicialmente se seguía el mismo criterio de tratamiento (Figura 1). Sin embargo, pronto distintos autores describieron la mayor efectividad del tratamiento si se realiza en estadio preumbral, especialmente en las formas que afectan las zonas posteriores (Figura 2)^{8,9}.

Con los años se llegó a la necesidad de re-definir la indicación, intentando llegar a un equilibrio: reducir al máximo el número de casos que evolucionan mal tras el tratamiento con láser, intentando aumentar lo menos posible el número de tratamientos innecesarios (casos que si no hubieran sido tratados, hubieran evolucionado a la regresión espontánea). De ahí surgió el estudio *Early Treatment for ROP* (ETROP)¹⁰, que identifica unas características de riesgo en la ROP que justifican un tratamiento precoz, y define así una ROP preumbral tipo 1 o de alto riesgo:

- Zona I: estadios 1, 2 o 3 con enfermedad plus, o estadio 3 sin enfermedad plus.
- Zona II: estadios 2 o 3 con enfermedad plus.

Actualmente, está ampliamente aceptado tratar la retinopatía que aparece en zona I o II posterior de forma precoz, pero existe controversia sobre la ventaja de tratar de la misma forma uno de los subgrupos que se incluyen en preumbral tipo 1: "retinopatía en estadio 2 en zona II con enfermedad plus", ya que en esta fase se produce regresión espontánea en un alto porcentaje de casos, y los resultados anatómicos y funcionales no son mejores por tratarlos más precozmente^{11,12}.

¿Cuándo tratar?

El estudio CRYO-ROP recomendaba realizar la crioterapia antes de transcurridas 72 horas desde el diagnóstico del estadio umbral⁴. Posteriormente, el estudio ETROP reducía este margen de tiempo a 48 horas del diagnóstico¹⁰. Parece lógico deducir tras estos dos estudios que un retraso en el diagnóstico o en el tratamiento pueda empeorar los resultados. En el año 2004 publicamos un estudio en *Annals d'Oftalmología* en que comparábamos los resultados obtenidos en tres grupos de pacientes: los tratados en fase preumbral, umbral y postumbral; el término "postumbral" se refiere a casos de estadio 3 con enfermedad plus en que el componente fibrovascular está muy avanzado por llevar una larga evolución, pero aún no ha provocado un desprendimiento de retina o estadio 4 (Figura 3). Y en efecto, en los casos tratados en fase postumbral el porcentaje de casos con resultado anatómico desfavorable era del 43,7%, y el de resultado funcional desfavorable del 50%, en ambos casos la diferencia estadística con los tratados en fase umbral y preumbral era altamente significativa¹³.

Por lo tanto, es importante implementar un protocolo de cribado con la frecuencia de exploraciones adecuada que nos permita detectar todos los casos a tiempo, para poder tratarlos en el estadio adecuado.

¿Cómo se realiza el tratamiento?

- Preoperatorio:
 - Consentimiento informado
 - Midriasis farmacológica amplia y duradera
- La intervención se puede realizar en quirófano o en la propia unidad neonatal, procurando mantener una temperatura ambiental adecuada y realizar protección térmica del prematuro.
- La anestesia puede variar en función de las preferencias de cada centro y del estado general del niño (tópica más sedación con gases o endovenosa, anestesia general con intubación o mascarilla laríngea).
- La fotocoagulación:
 - Es preferible realizarla con láser infrarrojo de Diodo (el láser de Argón se absorbe por la hemoglobina y puede inducir catarata cuando se aplica en prematuros muy inmaduros que aún presentan una persistencia de la túnica vasculosa lentsis)¹⁴.
 - El método más utilizado es aplicar el láser a través del oftalmoscopio indirecto, aunque puede aplicarse por vía transescleral mediante una sonda de retinopexia. Es muy recomendable realizar indentación con una pinza, para mejorar la visualización y el enfoque del láser (Figura 4).
 - La energía inicial es de 200-250 mW, con un tiempo de aplicación de 200 ms y un tiempo de repetición de 400-500 ms. La energía se adaptará hasta conseguir una lesión blanco-cremosa.
 - Los impactos de láser se deben extender sobre toda la retina avascular, desde el borde anterior de la lesión hasta la ora serrata, de

forma casi-confluyente¹⁵. Las cicatrices finales son más amplias que el impacto, lo cual se ha de tener en cuenta en las retinopatías posteriores, en que los impactos próximos al área macular podrían llegar a afectarla al cicatrizar, por lo que puede ser conveniente alejar algo los impactos en esta zona (Figura 5). Se ha de intentar tratar toda la retina avascular en una única sesión, no siendo recomendable el tratamiento parcial en varias sesiones.

- Es importante, al finalizar el tratamiento, revisar bien de nuevo toda la retina para detectar áreas que puedan haber quedado sin fotocoagular, para reducir la necesidad de re-tratamiento.
- Postoperatorio:
 - Se suelen prescribir antiinflamatorios más antibióticos tópicos durante 1 semana, y ciclopléjico diluido los primeros 4-5 días.
 - La exploración de fondo de ojo se debe realizar a los 7-10 días del tratamiento. Habitualmente en esta exploración ya se puede apreciar una mejoría importante de la enfermedad plus (Figura 6) y una reducción de la neovascularización. En caso de que persistan signos de actividad y queden zonas sin tratar, se debe completar la fotocoagulación antes de transcurridas dos semanas del primer láser.

Antiangiogénicos

El tratamiento con láser mejora claramente el pronóstico pero no siempre evita la progresión a desprendimiento de retina, por ello se están investigando otras opciones terapéuticas, como la inyección intravítrea (IV) de un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF).

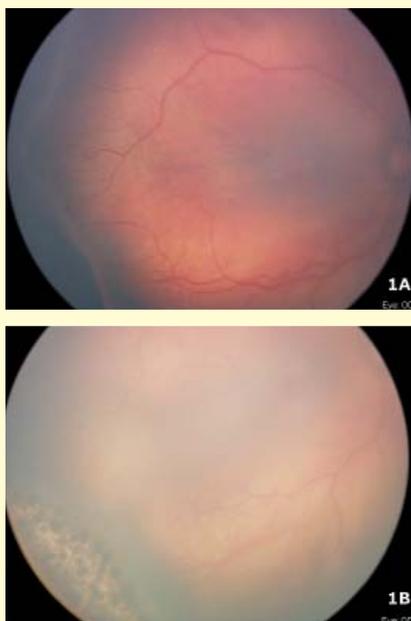


Figura 1. Tratamiento mediante fotocoagulación en estadio umbral. 1-A: Pretratamiento, 1-B: Posttratamiento

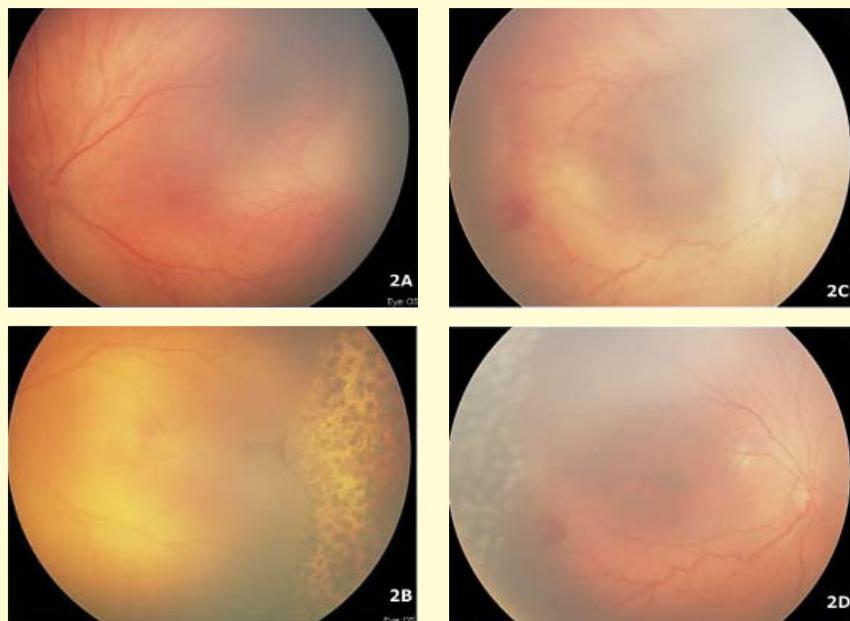


Figura 2. Tratamiento mediante fotocoagulación en estadio preumbral tipo 1 en zona II posterior. 2-A: Caso 1, pretratamiento, 2-B: Caso 1, posttratamiento, 2-C: Caso 2, pretratamiento, 2-D: Caso 2, posttratamiento

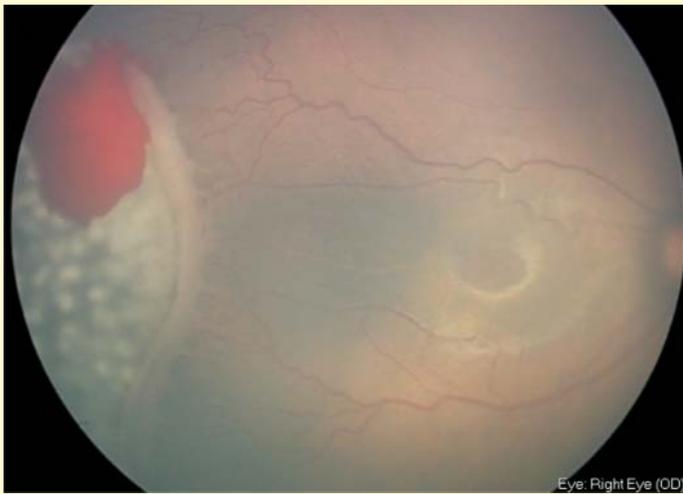


Figura 3. ROP estadio postumbral

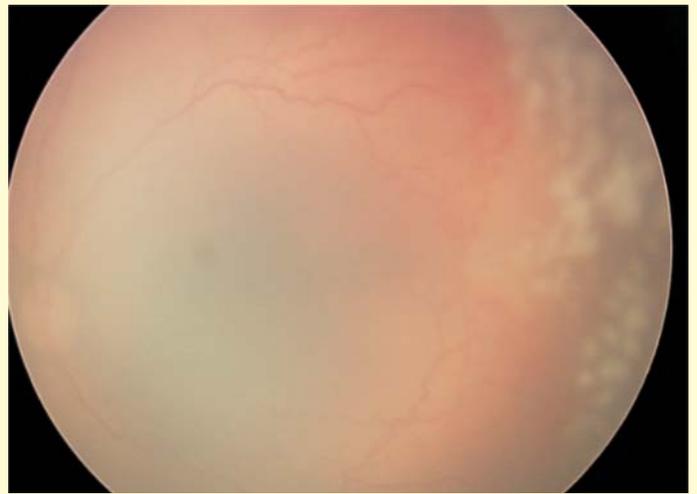
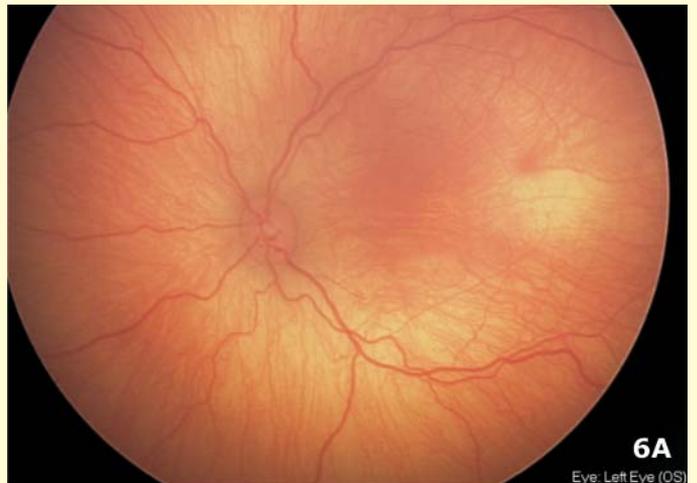


Figura 5. Respeto del área más próxima a la mácula en ROP zona I

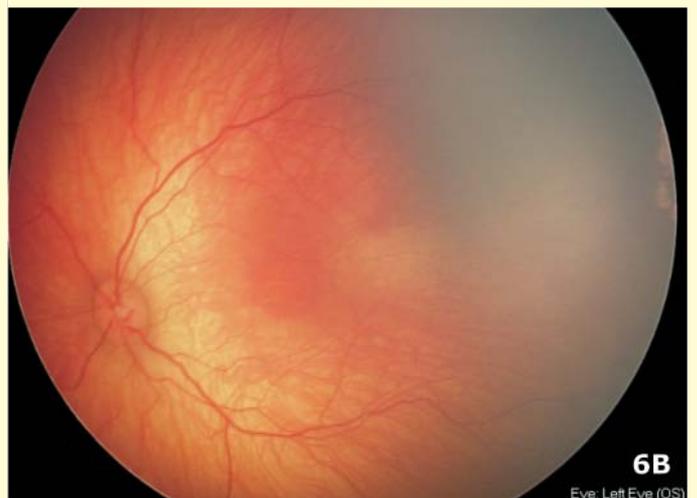


Figura 4. Técnica de la fotocoagulación



6A

Eye: Left Eye (OS)



6B

Eye: Left Eye (OS)

Figura 6. Mejoría de la enfermedad plus tras la fotocoagulación. 6-A: Pretratamiento, 6-B: Postratamiento

Existen tres tipos de anti-VEGF comercializados, pero en el tratamiento de la retinopatía del prematuro sólo se han publicado resultados sobre bevacizumab (Avastin®), como complemento al láser¹⁶ o incluso como tratamiento único¹⁷. Es un anticuerpo completo con alto peso molecular (150 kD) lo cual, unido a la mayor densidad del vítreo del prematuro, hace que el fármaco tenga una vida media larga (5-10 días) y menor probabilidad de atravesar la retina y pasar a vía sistémica.

Justificación

El uso de anti-VEGF está justificado en la ROP porque:

- El VEGF interviene directamente en su patogenia^{18,19}.
- Los anti-VEGF han demostrado su eficacia en adultos en patologías oftalmológicas que cursan con neovascularización, con una base fisiopatológica similar a la de la ROP^{20,21}: degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética, trombosis venosas retinianas isquémicas, etc.
- Hay un único momento de pulso de liberación de VEGF¹⁹, a diferencia de la DMAE o de la retinopatía diabética donde los estímulos de producción se mantienen en el tiempo. Por ello no suele ser necesaria la repetición del tratamiento como en estos casos.
- Existen publicaciones sobre su utilización en animales de experimentación²² y en humanos en casos aislados²³⁻²⁶.
- Se están realizando ensayos clínicos para valorar su uso en prematuros^{27,28}.
- Recientemente se ha publicado el primer estudio controlado, randomizado, prospectivo, estratificado y multicéntrico que avala su uso en determinados estadios: el estudio BEAT-ROP²⁹. Este ensayo compara la eficacia de monodosis de bevacizumab IV (0,625 mg en 0,025 ml de solución) versus láser convencional para reducir la incidencia de recurrencia de la ROP en estadio umbral. Las conclusiones de este estudio son las siguientes:
 - En ROP 3 + de zona I se consiguen mejores resultados con bevacizumab IV comparado con láser ($p=0,003$).
 - En ROP 3 + de zona II posterior las diferencias entre ambos tratamientos no fueron significativas ($p=0,27$).
 - Se observó en algunos casos un retraso de varias semanas en revascularizar toda la retina, incluso en algunos casos queda la zona III avascular.
 - No compara ambos tratamientos en preumbral de alto riesgo.

Riesgos

Cuando el bevacizumab se administra vía sistémica, se han descrito complicaciones graves, como el aumento de episodios tromboembólicos, pero la dosis que se administra de forma intraocular es mucho menor y, como hemos comentado, atraviesa poco la barrera hemato-retiniana, por lo que presupone un menor riesgo de efectos secundarios sistémicos.

No se ha descrito toxicidad retiniana en la administración intraocular de bevacizumab, pero se han publicado algunos casos en que se produjo una contracción de la proliferación fibrovascular tras su inyección³⁰. Por otro lado, se deben considerar las complicaciones inherentes a la inyección intravítrea de cualquier fármaco, endoftalmitis y catarata, aunque son poco frecuentes.

Indicaciones

- ROP tratada en 360° con láser en que persisten signos de actividad neovascular, con riesgo de progresión. En este caso el tratamiento hay

que aplicarlo precozmente, habitualmente antes de las 2 semanas del láser (Figura 7), porque si se espera más tiempo y aparecen membranas fibrosas, aumenta mucho el riesgo de contracción de dichas membranas y en consecuencia de desprendimiento de retina traccional³⁰ (Figura 8).

- ROP en la que no pueda realizarse tratamiento con láser (por mala midriasis, persistencia de membrana pupilar, opacidad de medios u otras causas).
- ROP que precisa vitrectomía, asociada a la misma.
- ROP estadio 3+ en zona I²⁹.

Técnica de inyección

- Se puede realizar en quirófano o en la Unidad de Neonatología, pero en este caso con extremada precaución en las medidas de asepsia.

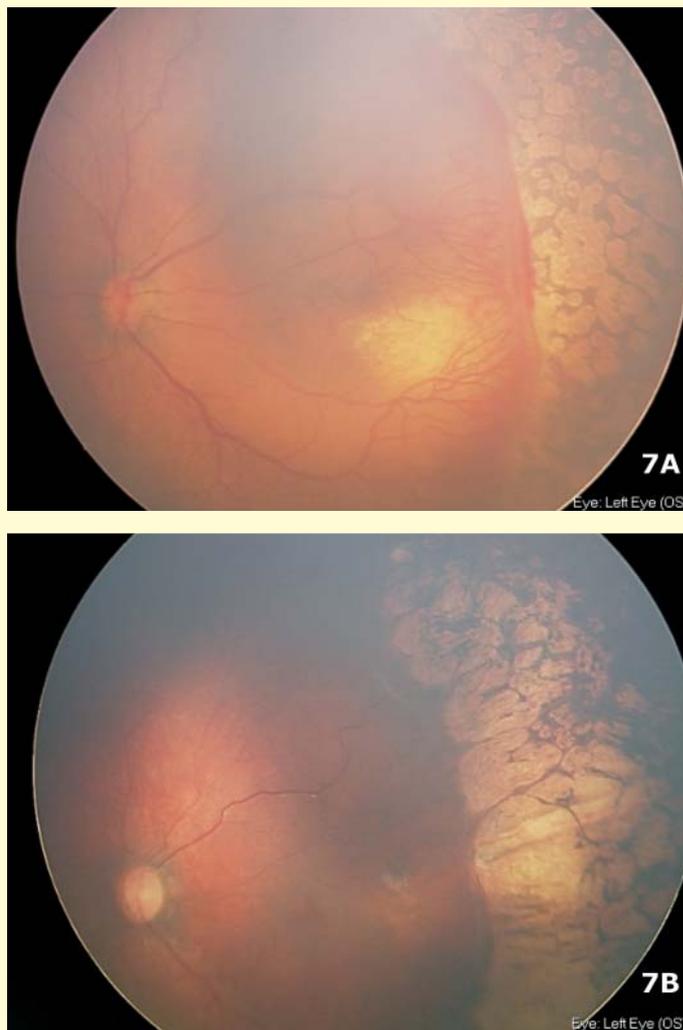


Figura 7. Resolución del cuadro tras inyección de bevacizumab. 7-A: Persistencia de actividad tras fotocoagulación. 7-B: Regresión completa tras inyección de bevacizumab a los 9 días de la fotocoagulación.



Figura 4. Contracción de membrana fibrovascular tras la inyección de bevacizumab en ROP umbral de zona I. 8-A: Pretratamiento; 8-B: Persistencia de actividad tras fotocoagulación; 8-C: Membrana fibrosa preretiniana tras la inyección de bevacizumab.

Zona	Estadio	Técnica	Re-tratamiento
II anterior	Umbral	Fotocoagulación	Bevacizumab
II posterior	Preumbral tipo 1	Fotocoagulación o bevacizumab	Bevacizumab o fotocoagulación
Zona I	Preumbral tipo 1	Fotocoagulación o bevacizumab	Bevacizumab o fotocoagulación
Zona I	Umbral	Bevacizumab	Fotocoagulación

Tabla 1. Pauta de tratamiento según la zona y el estadio de la retinopatía

- Se puede realizar con anestesia tópica más sedación o con anestesia general.
- Se realizará profilaxis antibacteriana preoperatoria: colirio antibiótico (quinolona de última generación), lavado de fondo de saco conjuntival con Betadine® diluido, limpieza de los párpados con solución de Betadine®.
- Hay que prevenir la hipertensión postinyección ocasionada por el volumen de la inyección. Para ello se puede instilar colirio de timolol 0,5% en el preoperatorio, y al finalizar el procedimiento se debe controlar el latido de la arteria central de la retina.
- La dosis de bevacizumab puede variar entre 0,65-0,70 mg en 0,03 ml. Se realizará la inyección a 1-1,5 mm del limbo esclerocorneal para evitar lesionar la retina, en dirección hacia el nervio óptico (pensar que el grosor del cristalino del neonato es muy superior al del adulto, lo que supone un alto riesgo de provocar catarata si la dirección de la aguja es demasiado anterior). Una vez realizada la inyección se comprime el punto de inyección con una hemosteta para evitar fuga del producto, y se instila colirio antibiótico.
- En el postoperatorio es recomendable pautar colirio antibiótico y miátrico diluido.
- Se revisará a las 24 horas para detección precoz de posibles complicaciones.
- Se revisará el fondo de ojo a los 7-10 días del tratamiento. Si persisten signos de neovascularización, las condiciones de visualización han mejorado y no se había tratado previamente con láser, se puede aplicar este tratamiento posteriormente en la zona avascular.

Pauta actual de tratamiento

En la Tabla 1 se resume la pauta de tratamiento.

- Como norma general, utilizamos el láser como primera indicación en las formas anteriores, en que es muy eficaz y presenta pocas complicaciones.
- En las formas posteriores, debemos utilizar primero la inyección de bevacizumab en la ROP umbral de zona I, en que se ha demostrado que es más eficaz que el láser.
- Existen dos situaciones en que la decisión no es tan clara:
 - Cuando la ROP umbral afecta zona II posterior, las diferencias entre las dos técnicas no resultaron significativas.
 - En la ROP de zona I en estadio preumbral tipo I aún no se han publicado resultados del tratamiento con bevacizumab.

Desde el punto de vista legal, el láser es más seguro, pero provocará una amputación importante del campo visual que se puede evitar con la inyección de bevacizumab. Por lo tanto, de momento debemos individualizar la decisión según las características de cada caso.

La crioterapia actualmente no se debe utilizar, salvo como último recurso si no disponemos de láser y no podemos derivar al paciente a otro centro donde se pueda realizar la fotocoagulación.

Bibliografía

1. Payne JW, Patz A. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76:1234-41.
2. Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:2049-53.
3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: one year outcome- structure and function. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1408-16.

4. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471-9.
5. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 1993;100:238-44.
6. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:1628-31.
7. Ng EYJ, Connolly BP, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. *Ophthalmology* 2002;109:928-35.
8. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:589-92.
9. Gonzalez I, Ferrer C, Pablo LE, et al. Tratamiento con láser de diodo en la retinopatía del prematuro. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1994;67:539-46.
10. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment for retinopathy of prematurity. Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-96.
11. Hardy RJ, Good W, Dobson V, et al. The early treatment for retinopathy of prematurity clinical trial: presentation by subgroups versus analysis within subgroups. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1341-2.
12. Coats D, Saunders R. The dilemma of exercising clinical judgment in the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:408-10.
13. Serra A, Morales M, Martin N, et al. Fotocoagulación en la retinopatía del prematuro: comparación de resultados entre los estadios pre-umbral, umbral y post-umbral. *Annals d'Oftalmología* 2004;12:36-42.
14. Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, et al. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35:185-7.
15. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2000;107:324-7.
16. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1727-30.
17. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38:233-7.
18. Stone J, Ilim A, Alon, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*. 1995;15:4738-47.
19. Stone J, Chan-Ling T, Peér J, et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of the retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:290-9.
20. Boyer D, Antoszyk A, Awh C, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
21. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
22. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Supresion of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1047-61.
23. Quiroz H, Martinez MA, Hernandez ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:19-25.
24. Kong L, Mintz- Hittner H, Penland R, et al. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity: a morphologic study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1161-2.
25. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior ROP. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;238:233-7.
26. Lalwani G, Berrocal A, Murray T, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:13-8.
27. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1450-5.
28. Trese MT. Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity (BLOCK-ROP). <http://ClinicalTrials.gov>
29. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
30. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, et al. Acute contraction of the proliferative membrane after injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1061-3.