

Criterios de cribado y seguimiento de la retinopatía del prematuro

N. Martín Begué

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Correspondencia:

N. Martín Begué

E-mail: nmartin@vhebron.net

La patogénesis de la retinopatía del prematuro es multifactorial y se desconoce cómo evitar que los niños que nacen de forma prematura desarrollen una retinopatía. Por otro lado, la retinopatía del prematuro es la segunda causa de ceguera en la edad pediátrica pero se podría prevenir su gran morbilidad dado que disponemos de tratamientos que si se realizan en el momento adecuado consiguen modificar la evolución natural de la enfermedad en un alto porcentaje de los casos, obteniéndose buenos resultados anatómicos y funcionales. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de establecer protocolos de cribado en las Unidades de Neonatología para detectar los prematuros con riesgo de desarrollar una retinopatía grave e indicar el tratamiento en el momento correcto. El primer protocolo se desarrolló a finales de los años 80, cuando se diseñó el estudio multicéntrico para estudiar la eficacia del tratamiento con crioterapia en la retinopatía del prematuro (*CRYO-ROP study*)¹.

Inicialmente estos protocolos de cribado eran muy amplios y se estudiaba prácticamente a la totalidad de los prematuros, pero en la actualidad se intenta acotar la exploración a aquellos pacientes que verdaderamente tienen riesgo de desarrollar una retinopatía grave. Es importante remarcar que una simple exploración del fondo de ojo produce un estrés importante en estos niños (apneas, bradicardias, problemas digestivos, etc.). Además, los protocolos de cribado se deben ir revisando y adecuando a las características de la población de cada Unidad de Neonatología.

Algunos países, entre los que se encuentran Estados Unidos², el Reino Unido³ y Suecia⁴, tienen guías de actuación a nivel nacional. En España, la mayoría de Unidades de Neonatología han establecido sus propios programas de cribado^{5,6}; pero no existe una guía consensuada por neonatólogos, pediatras y oftalmólogos, aunque recientemente se han publicado unas recomendaciones por parte de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología⁷. Por otro lado, se ha elaborado un programa de cribado consensuado por la mayoría de oftalmólogos pediátricos españoles con experiencia en el manejo y seguimiento de la ROP, pendiente de ser publicado. En la Tabla 1 se exponen diferentes protocolos de cribado.

El desarrollo y la gravedad de la ROP están muy relacionadas con la inmadurez del recién nacido y con el manejo peri y postnatal, lo cual quedó reflejado en las dos epidemias de ROP que han acontecido en los países desarrollados. La primera epidemia se produjo entre 1940 y 1950 por un uso indiscriminado del oxígeno y la segunda epidemia apareció entre 1970 y 1980 debida a un aumento en la supervivencia de los prematuros más inmaduros (<1.000 gramos) asociada a los avances en los cuidados neonatales, pero no relacionada con nuevos factores iatrogénicos externos^{8,9}. Actualmente se está

produciendo una tercera epidemia que comparte características de las dos anteriores en países en vías de desarrollo (Europa del este y América Latina) y en las economías emergentes (China e India)¹⁰. Por todo lo expuesto, no se puede bajo ninguna circunstancia extrapolar los criterios de cribado de una población a otra, si no que cada centro los debe establecer en función de las características de su población con retinopatías que precisan tratamiento. Así por ejemplo, si en países de Sudamérica se utilizaran los criterios de cribado de Estados Unidos o del Reino Unido se dejarían de diagnosticar retinopatías graves subsidiarias de ser tratadas¹¹.

En la actualidad, los criterios de cribado se basan en factores de riesgo perinatales, la edad gestacional y el peso al nacimiento fundamentalmente, para delimitar la población de prematuros más inmaduros susceptibles de desarrollar una ROP grave. Aunque en algunos programas también se incluyen prematuros más maduros o de mayor peso al nacimiento que presentan un curso clínico inestable según criterio del neonatólogo. Sin embargo, menos de un 10% de los pacientes a los que se les explora el fondo de ojo precisará tratamiento, por lo que se está intentando buscar otros factores que permitan predecir de forma precoz y eficaz dicha población de riesgo. La escasa ganancia de peso postnatal en las primeras semanas de vida, que se correlaciona estrechamente con los niveles bajos en suero del *insulin-like growth factor I* (IGF-I), parece que podría predecir de forma precoz qué niños desarrollarán una ROP grave, por lo que se está estudiando la posibilidad de incluirla, junto con las variables perinatales, en los protocolos de cribado para aumentar su eficacia¹²⁻¹⁴.

El momento de realizar la primera exploración del fondo de ojo también se ha ido modificando con los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la ROP y una mayor experiencia en el manejo de estos pacientes. Actualmente, se sabe que el inicio de la retinopatía está más correlacionado con la edad postmenstrual (EPM), la edad gestacional sumada a la edad postnatal, que con la edad postnatal, la edad calculada en semanas a partir de la fecha de nacimiento, o los acontecimientos neonatales. Es decir, los pacientes más inmaduros tardan más tiempo en desarrollar una retinopatía. En la mayoría de protocolos se ha establecido que el primer control de fondo de ojo en los prematuros más inmaduros (<27 semanas) se debe realizar a la 31ª semana de edad postmenstrual, dado que no se ha detectado ninguna ROP subsidiaria de tratamiento antes de esta edad y así se evitan exploraciones innecesarias en este grupo de pacientes tan vulnerables.

La frecuencia de los controles seriados de fondo de ojo se basará en la presencia o no de retinopatía y la zona de la retina hasta donde llegue la vascularización de la misma. Estos protocolos de seguimiento son bastante similares en la literatura y se resumen a continuación^{2,15}:

Tabla 1. Programas de cribado de la retinopatía del prematuro

	Población a estudiar	Primer control FO
Estados Unidos ²	- Peso al nacimiento <1500 g o EG ≤30 s - Peso al nacimiento 1500-2000 g o EG >30 s con curso clínico inestable	31-34 s EPM
Reino Unido ³	- Peso al nacimiento ≤1500 g o EG ≤31 s	EG <27 s → 30-31 s EPM EG ≥27 s → 4-5 s de vida
Suecia ⁴	- EG ≤31 s	EG <27 s → 31 s EPM ¹⁶ EG ≥27 s → 5 s de vida
Hospital 12 de Octubre, Madrid ⁵	- Peso al nacimiento <1251 g o EG ≤30 s - Peso al nacimiento >1250 g y EG >30 s graves según criterio del neonatólogo	6 s de vida
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona ⁶	- Peso al nacimiento <1251 g y/o EG ≤30 s	EG <28 s → 31 s EPM EG ≥28 s → 4 s de vida

EG: edad gestacional; EPM: edad postmenstrual; FO: fondo de ojo; s: semanas.

- Control del fondo de ojo al menos cada semana:
 - Presencia de enfermedad pre-plus en polo posterior.
 - ROP estadio 1 o 2 en zona I.
 - ROP estadio 3 en cualquier zona.
- Control del fondo de ojo cada 1 o 2 semanas:
 - Vascularización incompleta en zona I o II posterior.
 - ROP estadio 2 en zona II.
- Control del fondo de ojo cada 2 o 3 semanas:
 - Vascularización incompleta en zona II.
 - ROP en cualquier estadio en zona III.
 - Todas las otras circunstancias hasta cumplir criterios para finalizar los controles seriados del fondo de ojo.

Cuando cualquier retinopatía cumple criterios de tratamiento (retinopatía preumbral tipo 1 o umbral) debería tratarse dentro de las 48-72 horas a su diagnóstico. El primer control postratamiento se debería realizar a los 5-7 días y plantear un nuevo tratamiento en 10-14 días si no se observan signos de regresión de la retinopatía, es decir persistencia de ROP activa con presencia de enfermedad plus.

No existe un consenso en la literatura sobre cuándo se pueden finalizar los controles del fondo de ojo, pero se pueden extrapolar unas generalidades:

- En los pacientes que no han desarrollado retinopatía se podrían suspender los controles del fondo de ojo cuando la vascularización llega a la zona III o cuando el paciente tiene más de 37 semanas de edad postmenstrual, dado que si se desarrolla una retinopatía en estas circunstancias, ésta evolucionará favorablemente de forma espontánea.
- Los pacientes que desarrollan una ROP en estadio 2 se deben seguir hasta que la retinopatía presenta signos de regresión o hasta que ha desaparecido el riesgo de una evolución desfavorable y necesidad de tratamiento. En la población de prematuros del Hospital Vall d'Hebron, con edad gestacional menor de 31 semanas y/o peso al nacimiento menor de 1.251 gramos, ningún paciente se trató después de la 44 semana de EPM⁶. En un estudio en Suecia, centrado en prematuros con edad gestacional menor de 27 semanas, todos los pacientes fueron tratados antes de la 47 semana de EPM¹⁶, el mismo resultado se obtuvo en el *ET-ROP study*, un estudio americano multicéntrico diseñado

para valorar el tratamiento precoz de la ROP en prematuros con edad gestacional menor de 1.251 gramos¹⁷.

Se considera que una retinopatía ha finalizado la fase activa de progresión de la misma e inicia regresión cuando en dos exploraciones consecutivas se observa:

- Falta de aumento de la gravedad del cuadro.
- Resolución completa del cuadro.
- Cambios en la coloración de la cresta, que pasa de color salmón a blanco.
- Vasos que pasan por encima de la cresta o la línea de demarcación.
- Signos de sustitución de la retinopatía activa por tejido de cicatrización.

El examen retiniano se hace en la sala de hospitalización de la Unidad de Neonatología, o en las consultas de oftalmología cuando el paciente ha sido dado de alta, con oftalmoscopia binocular indirecta tras dilatar las pupilas. Existen diversas pautas de dilatación pupilar referidas en la literatura, pero interesaría utilizar la dosis mínima eficaz para evitar los efectos indeseables de estos fármacos que son más acusados en la población de prematuros. La pauta de dilatación más habitual consiste en asociar un colirio parasimpaticolítico (ciclopentolato 0,5% o tropicamida 0,5-1%) con uno simpaticomimético (fenilefrina 1-2,5%). Los principales efectos indeseables del ciclopentolato son cambios en el comportamiento, convulsiones y alteraciones gastrointestinales (retraso del vaciado gástrico e íleo paralítico) y de la fenilefrina: hipertensión, taquicardia y arritmias cardíacas. La tropicamida tendría unos efectos indeseables similares al ciclopentolato pero se presentan de forma muy infrecuente. Desde marzo de 2011 en el Hospital materno-infantil del Vall d'Hebron se utiliza una fórmula magistral midriática que combina ciclopentolato al 0,25% y fenilefrina al 1%, instilándose una sola vez una hora antes de la realización de la exploración del fondo de ojo, con lo que se consigue una buena midriasis y se ha constatado una mejor tolerancia sistémica.

También se deben tener en cuenta los trastornos ocasionados por la propia exploración del fondo de ojo, por lo que es imprescindible realizarla de la forma menos traumática, evitando siempre que sea posible utilizar el blefarostato e indentar la esclera. Sin indentar la esclera es imposible explorar la zona III de la retina, pero las retinopatías que se desarrollan en la zona III evolucionan favorablemente de forma espontánea¹⁸. Para conseguir una buena exploración con la mínima manipulación del ojo y minimizar el estrés que provoca toda exploración en los prematuros, se pueden utilizar medidas como la administración de sacarosa oral, maniobras de contención y el uso del chupete¹⁹ (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Se observa como está colocado el recién nacido y protegido por todos los lados para minimizar el estrés, así como la colaboración del personal de enfermería durante la exploración.



Figura 2. Exploración sin necesidad de blefarostato. Al succionar el chupete no hace fuerza con los párpados y se facilita su apertura.

La utilización de los programas de cribado y seguimiento ha permitido detectar las retinopatías graves en el momento adecuado para realizar el tratamiento y así evitar que los prematuros lleguen con ROP en estadio 4 y 5 sin que nadie los haya explorado previamente, pero evidentemente estos programas sólo son útiles si se dispone de oftalmólogos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de esta patología. En muchas ocasiones las Unidades de Neonatología pequeñas no disponen de oftalmólogos habituados a explorar

prematuros, por lo que una solución a este problema sería realizar retinografías del fondo del ojo y remitirlas a un centro de referencia donde interpretaran las imágenes, es decir, utilizar la telemedicina.

En diferentes países se han puesto en marcha redes de telemedicina incorporando sistemas fotográficos de campo amplio (RetCam System – Clarity Medical Systems) en diferentes Unidades de Neonatología y las imágenes obtenidas se transfieren a un “centro lector” que valora e interpreta las imágenes²⁰⁻²². El Hospital de Sant Joan de Déu (HSJD) realizó un estudio piloto para validar la eficacia de la telemedicina basada en la RetCam para el diagnóstico preciso de la ROP. Se exploraron prematuros ingresados en cinco hospitales de Catalunya mediante una RetCam que se desplazaba a dichos centros con un técnico especialmente preparado para adquirir las imágenes. Estas imágenes se enviaban de forma inmediata, a través de internet, al servicio de Oftalmología del HSJD donde eran examinadas e informadas. Cuando se diagnosticaba un estadio de ROP que precisaba tratamiento, el niño era remitido al HSJD para ser tratado mediante fotocoagulación en un plazo máximo de 72 horas. Las conclusiones de este estudio piloto fueron que la telemedicina con la RetCam permitía diagnosticar y tratar a tiempo la retinopatía del prematuro, mejorando el pronóstico de forma significativa: se evita la ceguera atribuible a la retinopatía del prematuro. La consecuencia de este estudio piloto es la implantación, desde febrero de 2011, de un sistema estable de telemedicina mediante una RetCam portátil que abarcará las principales unidades neonatales de hospitales de Catalunya en que no se dispone de un oftalmólogo experto en ROP para realizar el diagnóstico y el tratamiento. Los resultados de este estudio piloto están pendientes de ser publicados.

Para concluir, recordar que los prematuros requieren controles oftalmológicos seriados a largo plazo, especialmente aquellos que han desarrollado una retinopatía grave, dado que tienen mayor incidencia de patología oftalmológica (estrabismo, defectos de refracción, anisometropía, desprendimiento de retina, etc.)²³⁻²⁵.

Bibliografía

1. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:471-9.
2. American academy of pediatrics. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-6. (Errata: *Pediatrics* 2006;118:1324).
3. O'keefe M, Kirwan C. Screening for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2008;84:89-94.
4. Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1399-402.
5. Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J, Tejada Palacios P, et al. Impacto de los nuevos criterios de cribado para la retinopatía de la prematuridad. Un año de experiencia. *An Esp Pediatr.* 2001;55:53-7.
6. Martín Begué N. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con láser de diodo: correlación de la retinopatía grave y la presencia de enfermedad plus con factores clínicos de riesgo predictivo (tesis doctoral). Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 2010.
7. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, et al. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr.* 2009;71:514-23.
8. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981;67:924-6.
9. Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, et al. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989;83:486-92.
10. Gilbert CI. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;84:77-82.
11. Gilbert CI, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:e518-e525.

12. Hellström A, Engström E, Hard AL, *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.
13. Hellström A, Hard AE, Engström E, *et al.* Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638-e645.
14. Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, *et al.* Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:443-7.
15. Wilkinson AR, Haines L, Head K, *et al.* UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye* 2009;23:2137-9.
16. Austeng D, Källen KBM, Hellström A, *et al.* Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:167-72.
17. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revisited indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-96.
18. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:645-9.
19. Hered RW, Gyland EA. The retinopathy of prematurity screening examination: ensuring a safe and efficient examination while minimizing infant discomfort. *Neonatal network* 2010;29:143-51.
20. Eils AL, Holmes JM, Astle WF, *et al.* Telemedicina approach to screening for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2003;110:2113-7.
21. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, *et al.* Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1251-62.
22. Salcone EM, Johnston S, VanderVeen D. Review of the use of digital imaging in retinopathy of prematurity screening. *Semin Ophthalmol.* 2010;25:214-7.
23. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcome at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:154-9.
24. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. 15-year outcome following threshold retinopathy of prematurity. Final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:311-8.
25. Jandek C, Kellner U, Foerster MH. Late retinal detachment in patients born prematurely. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:61-4.