2. Retinopatía de la prematuridad

Introducción

Desarrollo vascular normal de la retina

Patogénesis

Clasificación internacional

Protocolo exploración

Tratamiento

Casos clínicos

Bibliografía

2. Retinopatía de la prematuridad
Retinopathy of prematurity

A. Serra Castanera

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:
Alicia Serra Castanera
E-mail: Aserra@hsjdbcn.org

Resumen

La retinopatía de la prematuridad es una enfermedad que se produce en niños prematuros, debido a una isquemia de la retina inmadura. El diagnóstico precoz es fundamental para poder realizar el tratamiento adecuado y a tiempo, evitando un alto porcentaje de ceguera infantil.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro. Fotocoagulación con láser de diodo. Antiangiogénicos.

Resum

La retinopatía de la prematuritat és una malaltia que es produeix en nens prematurs degut a la isquèmia de la retina inmadura. El diagnòstic precoç és fonamental per poder realitzar el tractament adecuat i a temps, evitant un alt percentatge de ceguessa infantil.

Paraules clau: Retinopatia del prematur. Fotocoagulació amb làser de diode. Antiangiogènics.

Abstract

Retinopathy of prematurity is a disease produced in premature babies caused by retinal ischemia of the inmature retina. Early diagnosis is necessary to achieve an accurate and on time treatment, to avoid a hight percentage of chidren blindness.

Key words: Retinopathy of prematurity. Diode laser photocoagulation. Antiangiogenics.

Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad que se produce exclusivamente en niños prematuros, generalmente sometidos a oxigenoterapia, debido a una alteración en la vascularización de la retina.

Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la función visual, pero las formas más graves pueden provocar un déficit visual importante[1]; es una causa de ceguera infantil que está en aumento a nivel mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo, en los que está aumentando la supervivencia de los grandes prematuros[2].

Los factores de riesgo de la ROP son: el grado de prematuridad, la oxigenoterapia y la comorbilidad que afecta a los grandes prematuros[3].

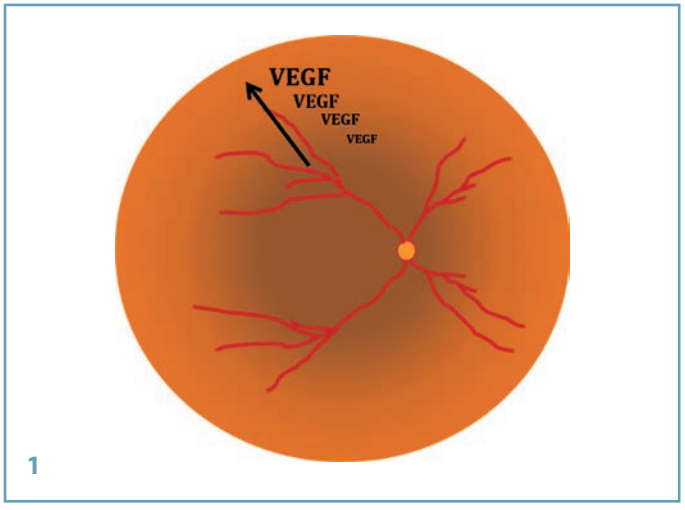
El pronóstico depende fundamentalmente del tratamiento a tiempo, y por lo tanto, del diagnóstico precoz.

Desarrollo vascular normal de la retina

La vascularización normal de la retina se inicia en la semana 14 de gestación, a partir del nervio óptico, y alcanza la *ora serrata* a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas en el lado temporal.

Consta de dos fases[4]:

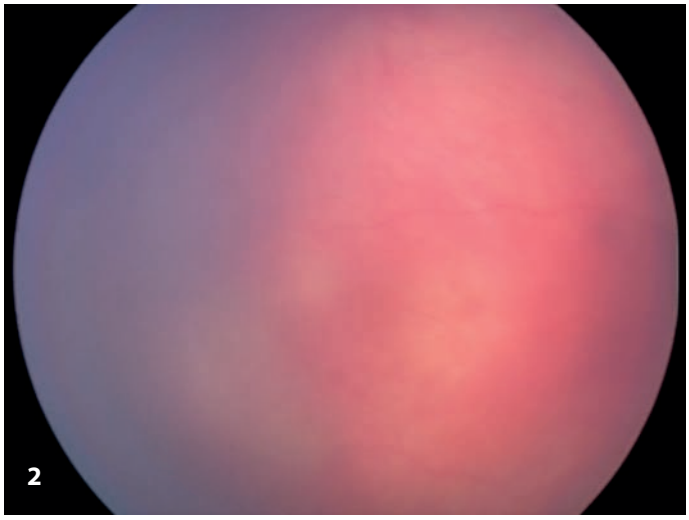
Figura 1. Desarrollo vascular normal de la vascularización retiniana.



Fuente: elaboración propia.

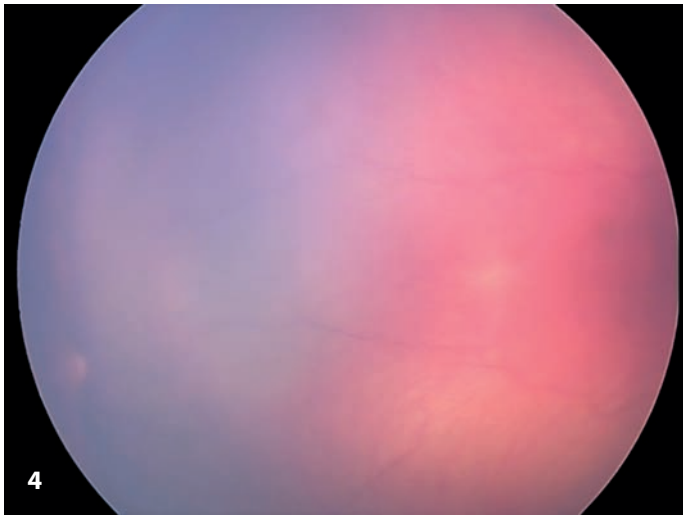
- Fase precoz o vasculogénesis: se produce entre las semanas 14 y 21; se forman las cuatro arcadas vasculares principales. Este proceso es independiente del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).
- Fase tardía o angiogénesis: la retina periférica avascular produce el VEGF que estimula la formación de los vasos periféricos. Para ello, es necesaria la presencia del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), que llega a la retina a través de la placenta y el líquido amniótico[5].

Figura 2. Vascularización en la semana 33.



Figuras 3. Vascularización en la semana 35.

Figura 4. Vascularización en la semana 37.



Patogénesis

El nacimiento prematuro conlleva una inmadurez de la vascularización, con una extensión de retina periférica avascular que es mayor cuanto más prematuro es el nacimiento. En algunos casos, la angiogénesis continúa con normalidad, pero en otros casos, la asociación de diferentes factores dará lugar a la ROP[6]:

- Desaparece el aporte materno de IGF-1: deja de actuar el VEGF.
- Pasa de una baja saturación de oxígeno intrauterina (70-80%) a una hiperoxia inducida, que provoca una vasoconstricción y vasooblitteración.

Como consecuencia, se detiene la angiogénesis y se inicia la fase 1 isquémica de la ROP.

Figura 5. Estadio 1 o línea de demarcación: línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular.

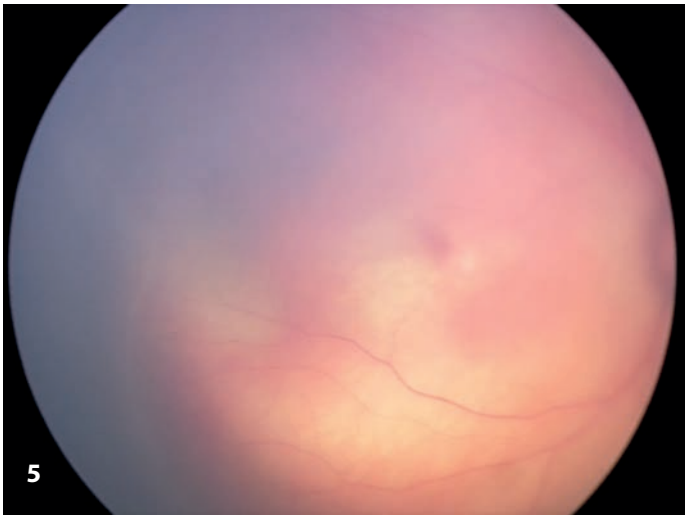
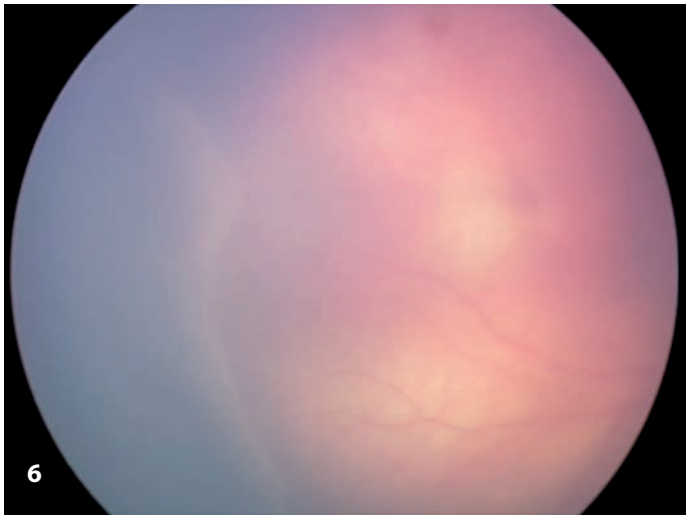


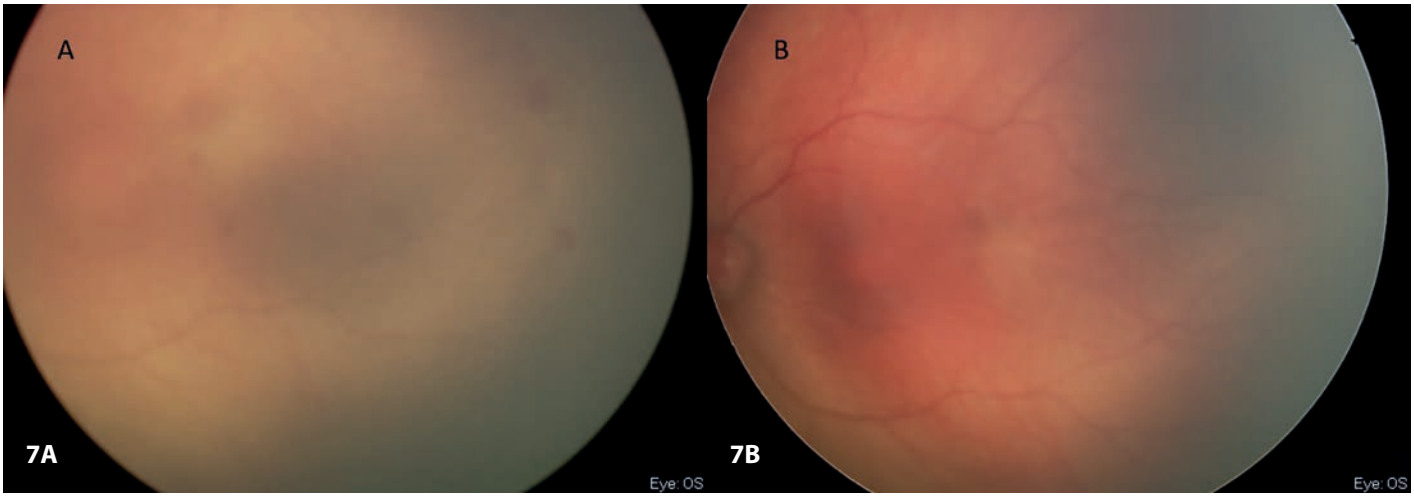
Figura 6. Estadio 2 o cresta monticular: la línea aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.



Cuando el niño empieza a producir IGF-1, pueden darse dos situaciones:

- Diferenciación de las células precursoras a células endoteliales maduras: revascularización de la retina periférica.
- El VEGF acumulado por la isquemia retiniana actúa bruscamente: crecimiento exagerado de vasos anómalos: es la fase 2 proliferativa de la ROP.

Figura 7. Regresión de la ROP. ***A)*** Se observa una línea de ROP con algunas hemorragias. **B)** Desaparición de la línea y avance de los vasos hacia la periferia.



Figuras 8 y 9. Estadio 3 o formación de tejido neovascular que crece hacia el espacio vítreo.

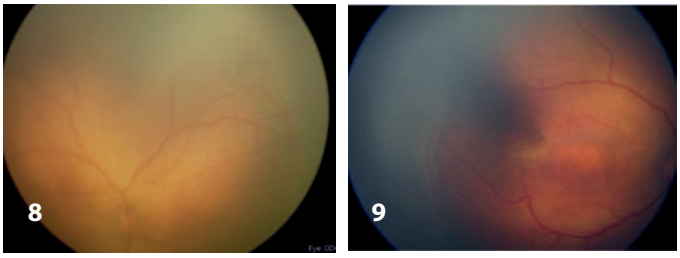


Figura 10. Estadio 4A: desprendimiento de retina subtotal con mácula adaptada.

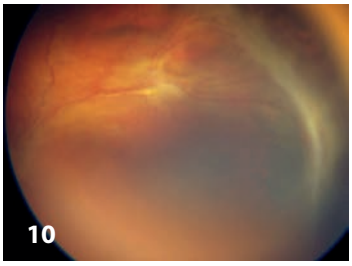


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del Hospital Regional Universitario (HRU) de Málaga.

Figura 11. Estadio 4B: desprendimiento de retina subtotal con mácula desprendida.

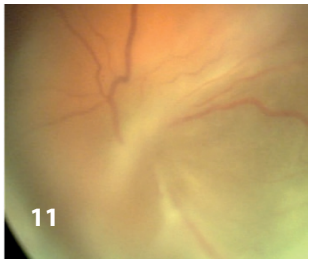
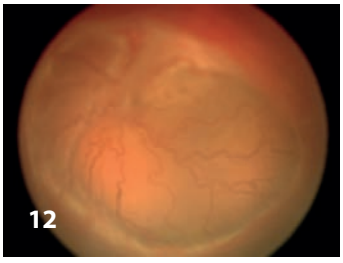


Figura 12. Estadio 5: desprendimiento de retina total. Se clasifica según la apertura del mismo en la zona anterior (túnel abierto) o posterior (túnel cerrado, se manifiesta como "fibroplasia retrolental").

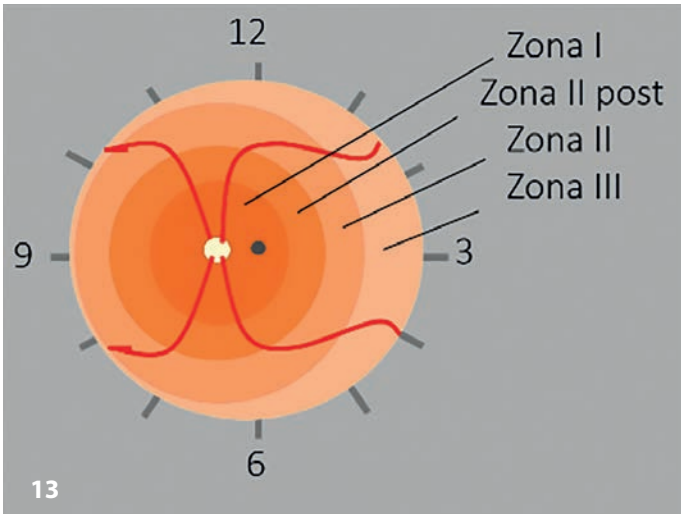


Clasificación internacional

Tiene en cuenta fundamentalmente cuatro criterios[7,8]:

- Estadios del 1 al 5.
- Situación (la Figura 13).
- Extensión: se divide la circunferencia en sectores horarios.
- Enfermedad "plus" (+): dilatación y tortuosidad vascular en el polo posterior en al menos dos arcadas. Es un signo de severidad que puede darse en cualquier estadio. Se define la enfermedad "pre-plus" como una dilatación y tortuosidad vascular mayor de lo normal, pero sin llegar a las características de enfermedad "plus".

Figura 13. Esquema de las zonas de la retina.



Fuente: elaboración propia.

Figura 14. Enfermedad plus.

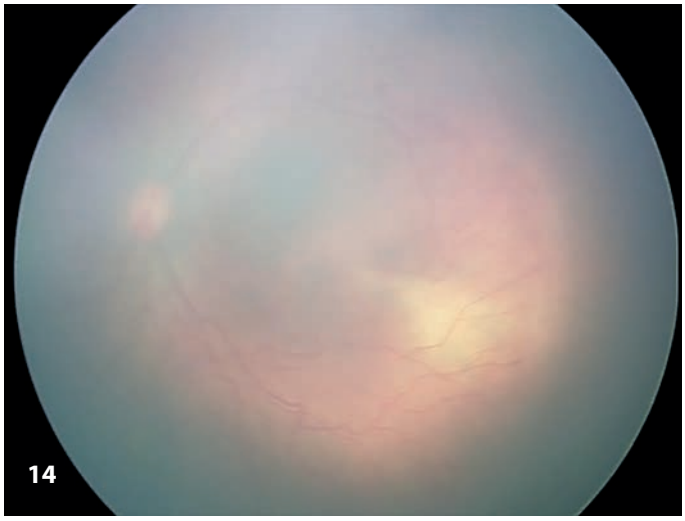
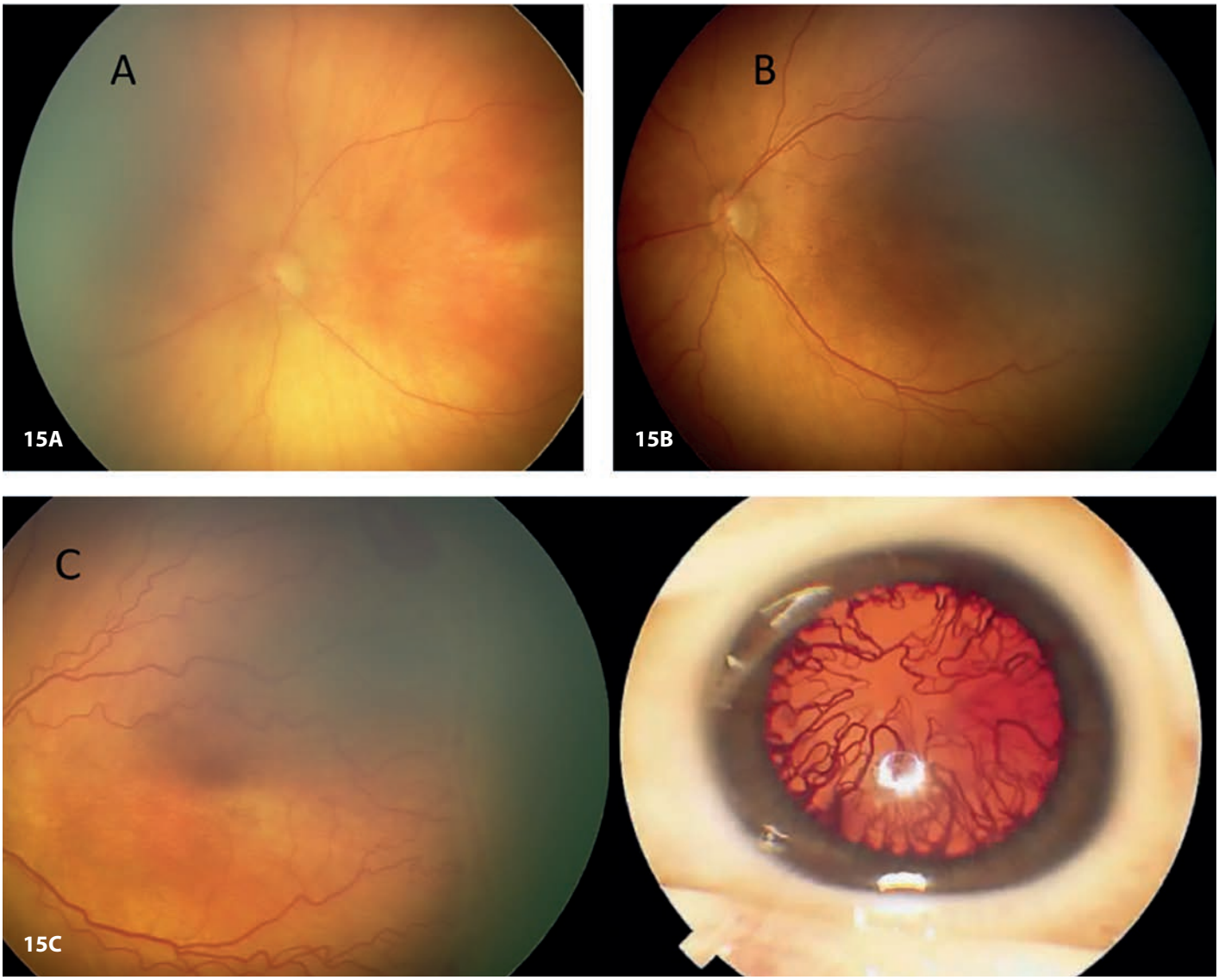


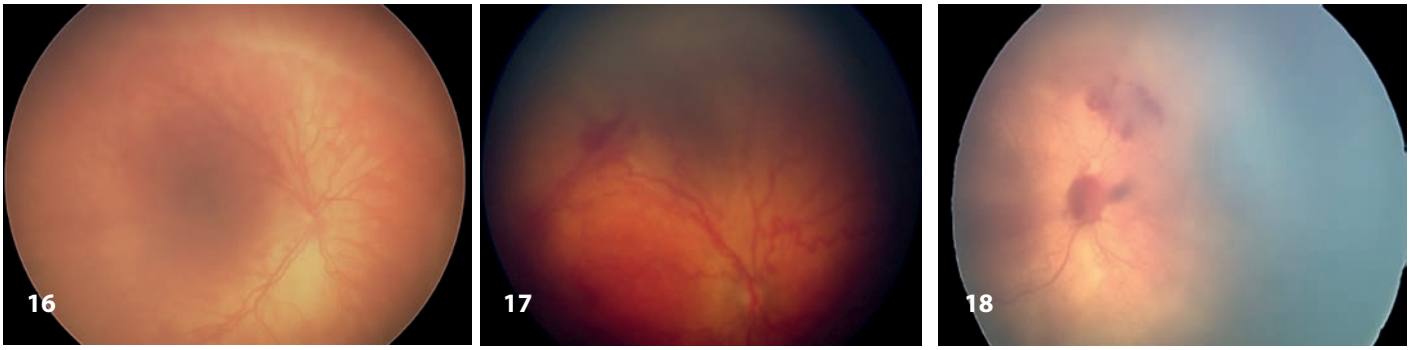
Figura 15. Vasos en el polo posterior. **A)** Normal. **B)** Pre-plus. **C)** Enfermedad plus.



Se ha descrito una forma especial denominada AP-ROP (ROP agresiva posterior), que se caracteriza por:

- Situación: zona I o zona II posterior.
- Plus precoz en los cuatro cuadrantes, no proporcional al estadio.
- Progresión rápida, con abundantes *shunts* arteriovenosos.
- Progresa del estadio 1 al 3, mediante una red plana y extensa de neovasos sobre la retina.

Figuras 16 a 18. Tres casos de AP-ROP.



La imagen de la Figura 17 ha sido cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 19. Lesiones cicatriciales de la ROP: membrana fibrosa prerretiniana, tortuosidad vascular cicatricial.

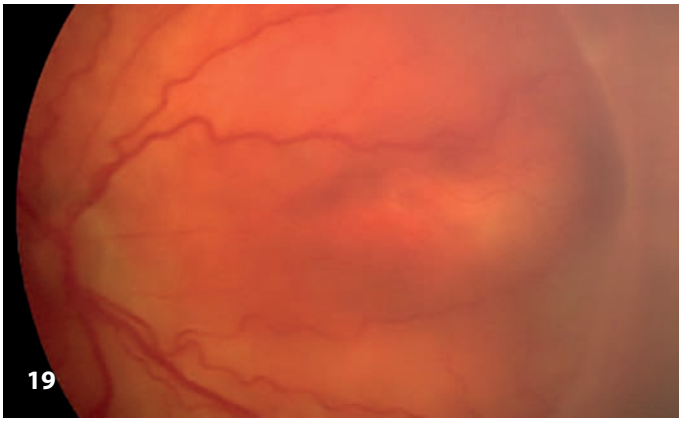
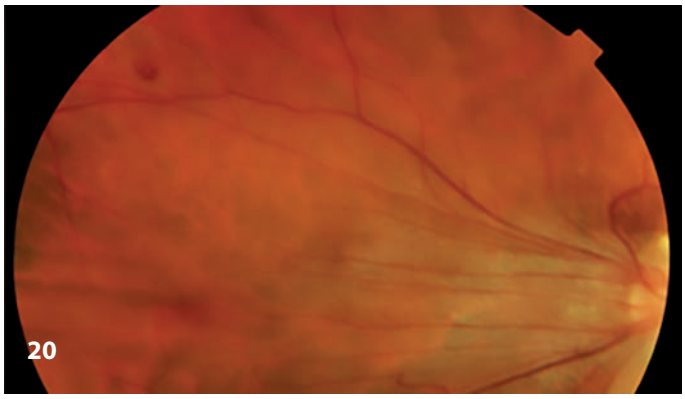


Figura 20. Lesiones cicatriciales de la ROP: tracción de los vasos a la salida de la papila, con ectopia macular.



Protocolo de exploración

Es imprescindible implementar un protocolo de exploración en todas las unidades neonatales, para asegurar un diagnóstico y un tratamiento a tiempo[9,10]. Estos protocolos se han de adaptar a cada población, y especifican:

- Qué niños explorar.
- Cómo explorar.
- Cuándo iniciar el cribado.
- Hasta cuándo mantener las exploraciones.

Tratamiento

Actualmente se recomienda tratar cuando se alcance un estadio preumbral tipo 1[11]:

- Cualquier ROP plus en la zona I.
- ROP 3 en la zona I sin plus.
- ROP 2 plus o 3 plus en la zona II.

Se debe tratar en las primeras 48-72 h tras el diagnóstico, para evitar formas postumbral, de peor pronóstico.

Existen actualmente dos posibilidades terapéuticas: fotocoagulación con láser infrarrojo de diodo e inyección intravítrea de anti-VEGF.

Figura 21. Estadio 3 plus avanzado o postumbral, tras la fotocoagulación.

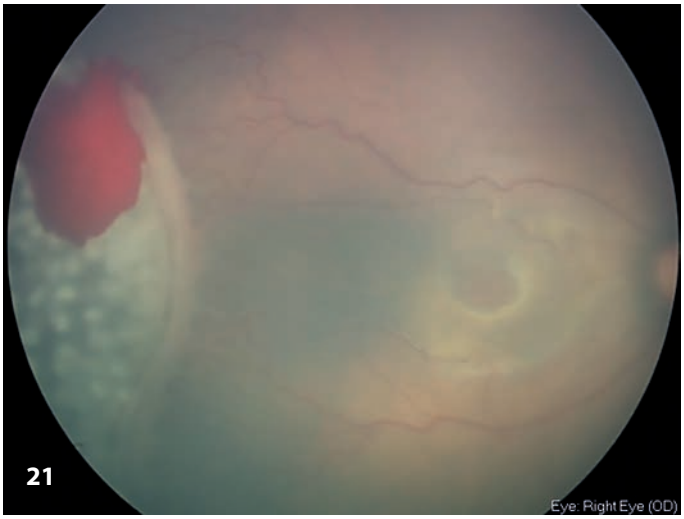


Figura 22. Fotocoagulación con láser infrarrojo de diodo, con el objetivo de ablacionar toda la retina avascular mediante impactos casi confluentes entre la cresta y la *ora serrata*.

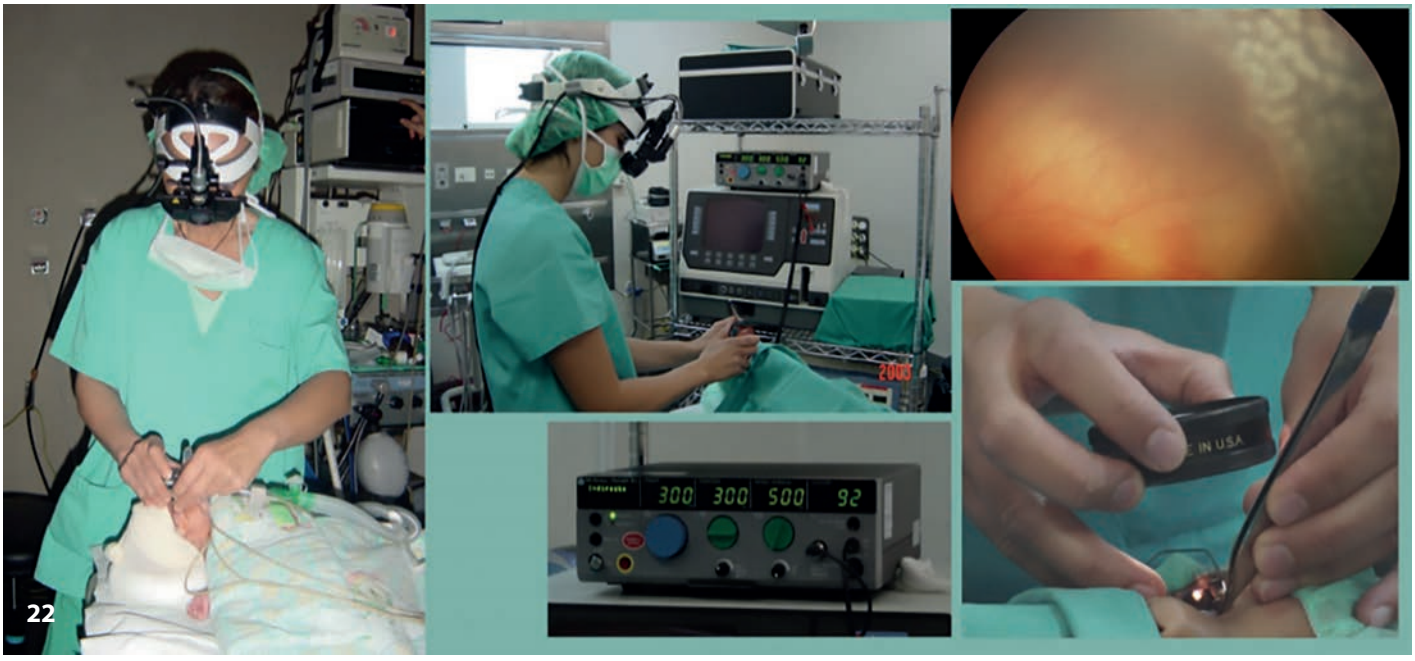


Figura 23. Inyección intravítrea de anti-VEGF[12]. La técnica es diferente al adulto: se debe inyectar a tan solo 1 mm de limbo, y se recomienda dirigir la aguja hacia el nervio óptico, no hacia el centro del globo, e introducir menos de 1 cm.

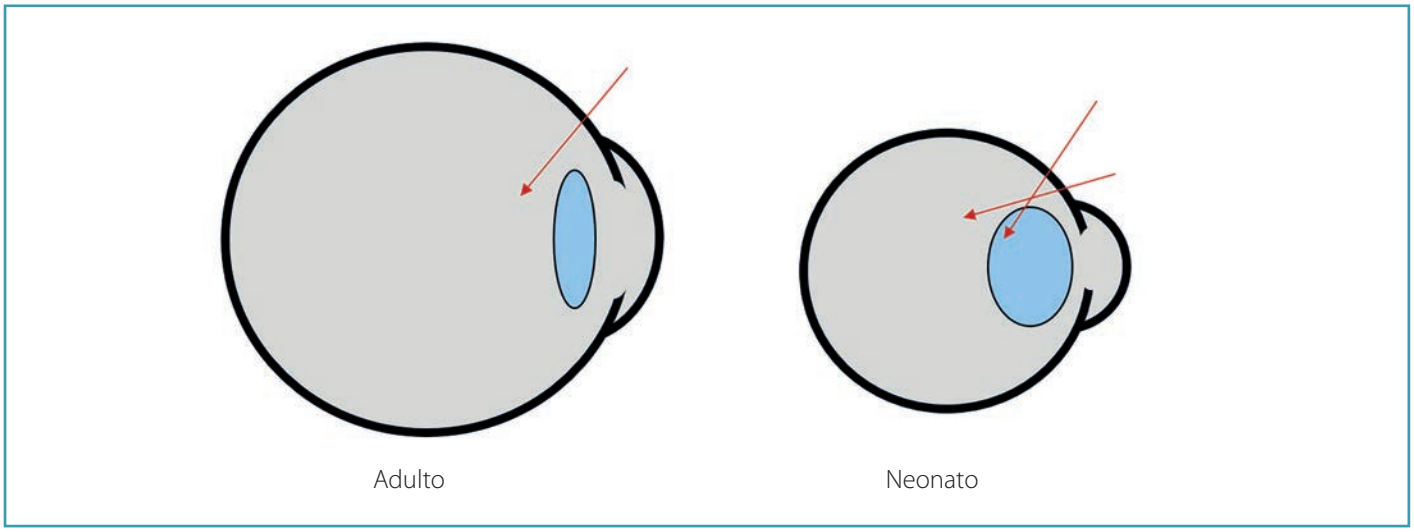
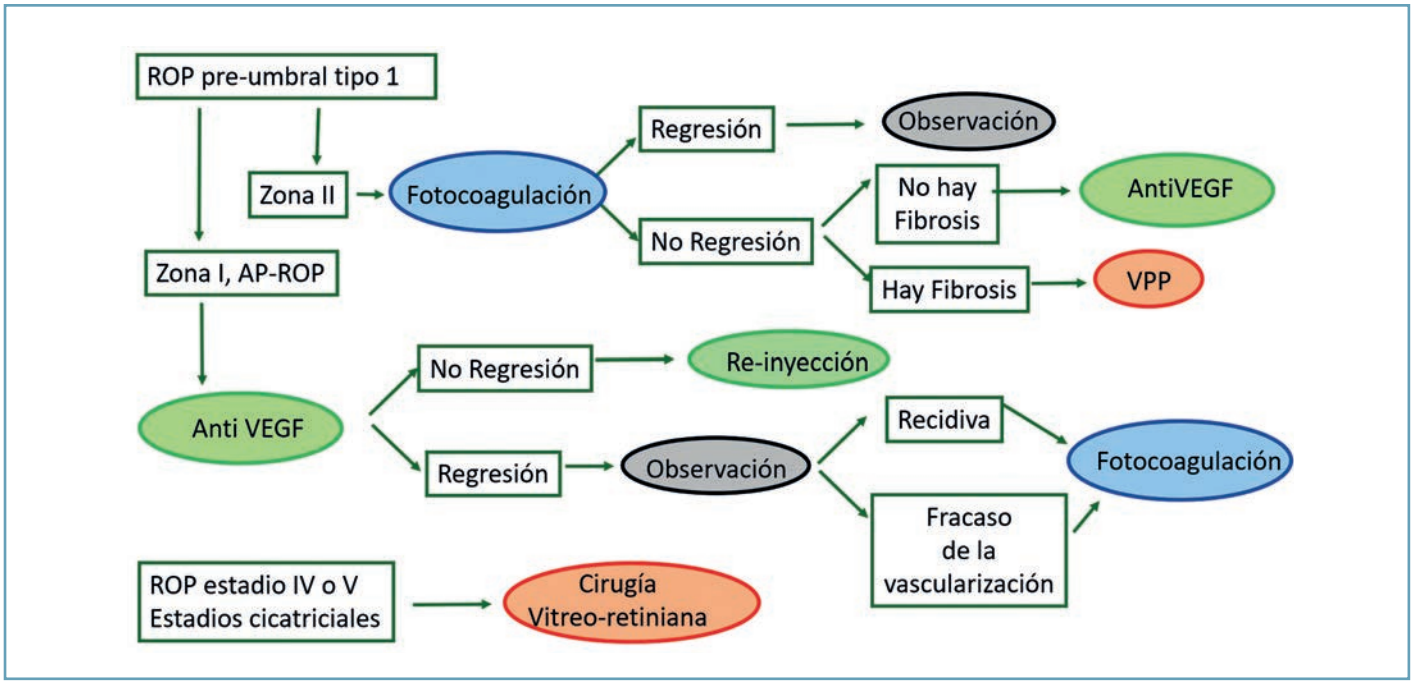


Figura 24. Protocolo de tratamiento más aceptado en la actualidad.



Tratamiento del desprendimiento de retina (estadio 4 o 5)[13]: el tratamiento de elección es una vitrectomía asociada o no a un procedimiento escleral circular con preservación del cristalino. En el estadio 5, la opción terapéutica es la vitrectomía asociada a lensectomía, pero con pronóstico visual generalmente malo.

Casos clínicos

Figura 25. Retinografías de contacto de dos casos de ROP preumbral tipo 1 tratados mediante fotocoagulación con láser de diodo, con regresión de las lesiones y buen resultado anatómico.

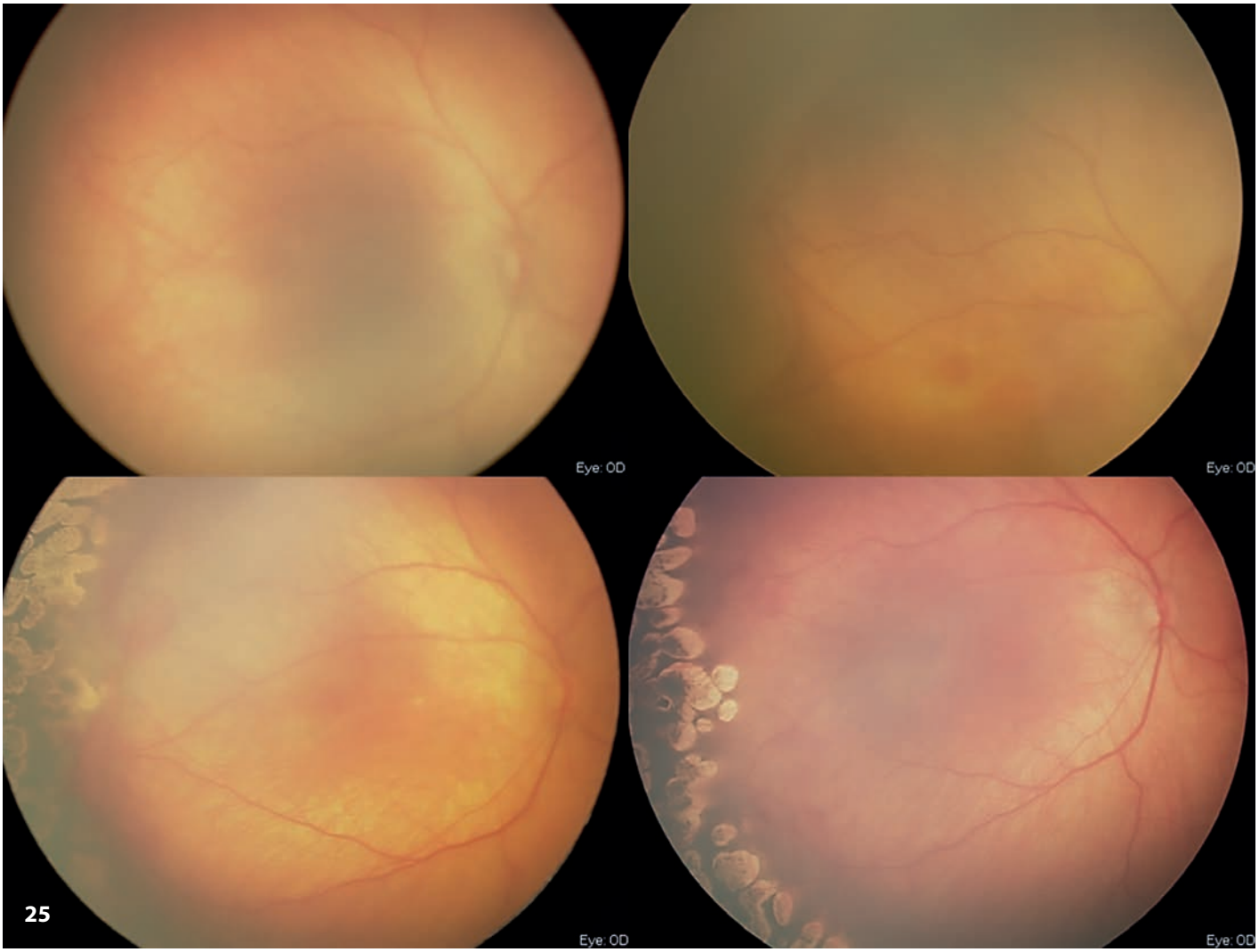


Figura 26. Retinografías de contacto de dos casos de ROP preumbral tipo 1 tratados mediante fotocoagulación con láser de diodo, con regresión de las lesiones y buen resultado anatómico.

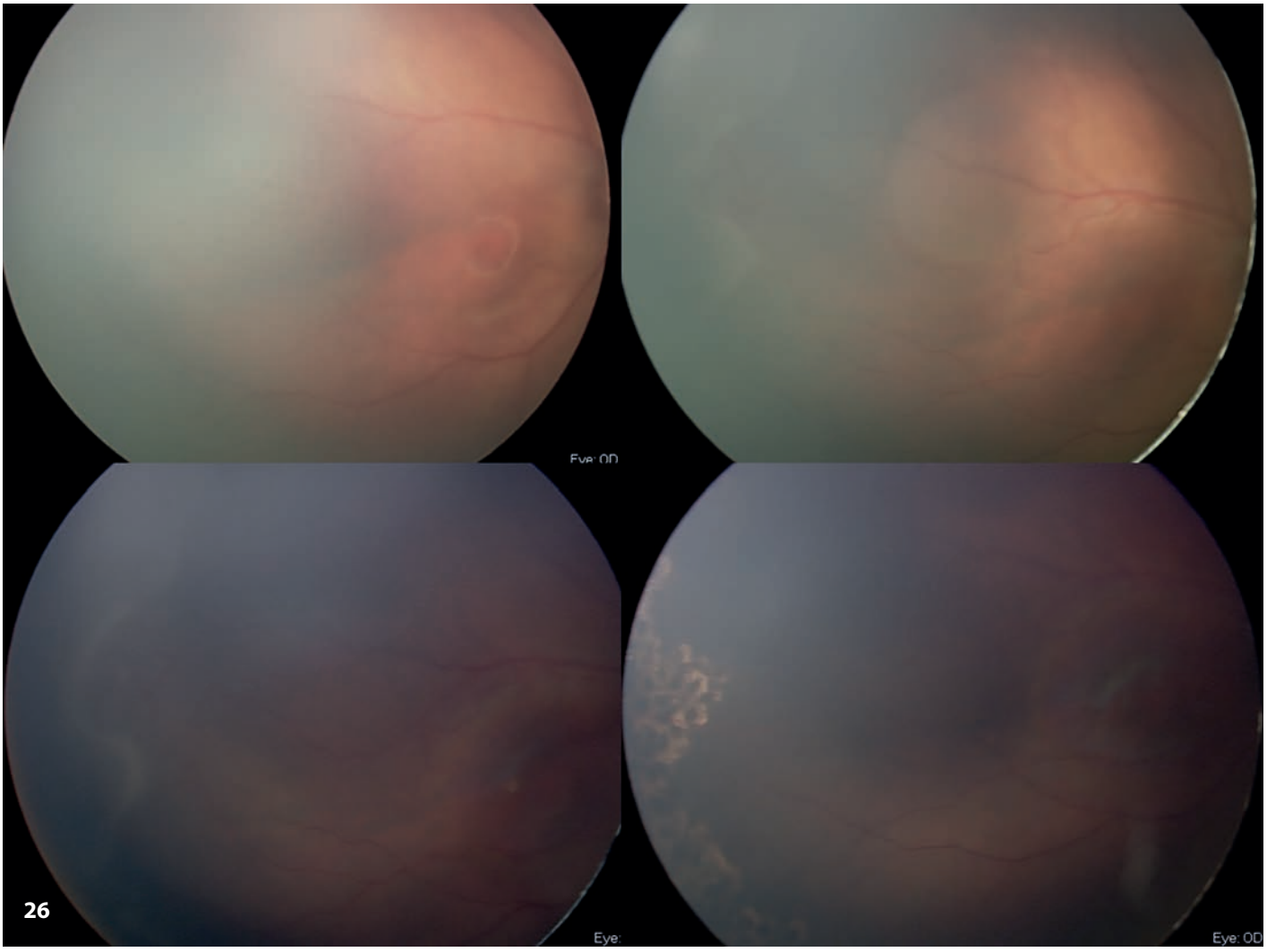


Figura 27. Retinografías de campo amplio obtenidas años después del tratamiento.

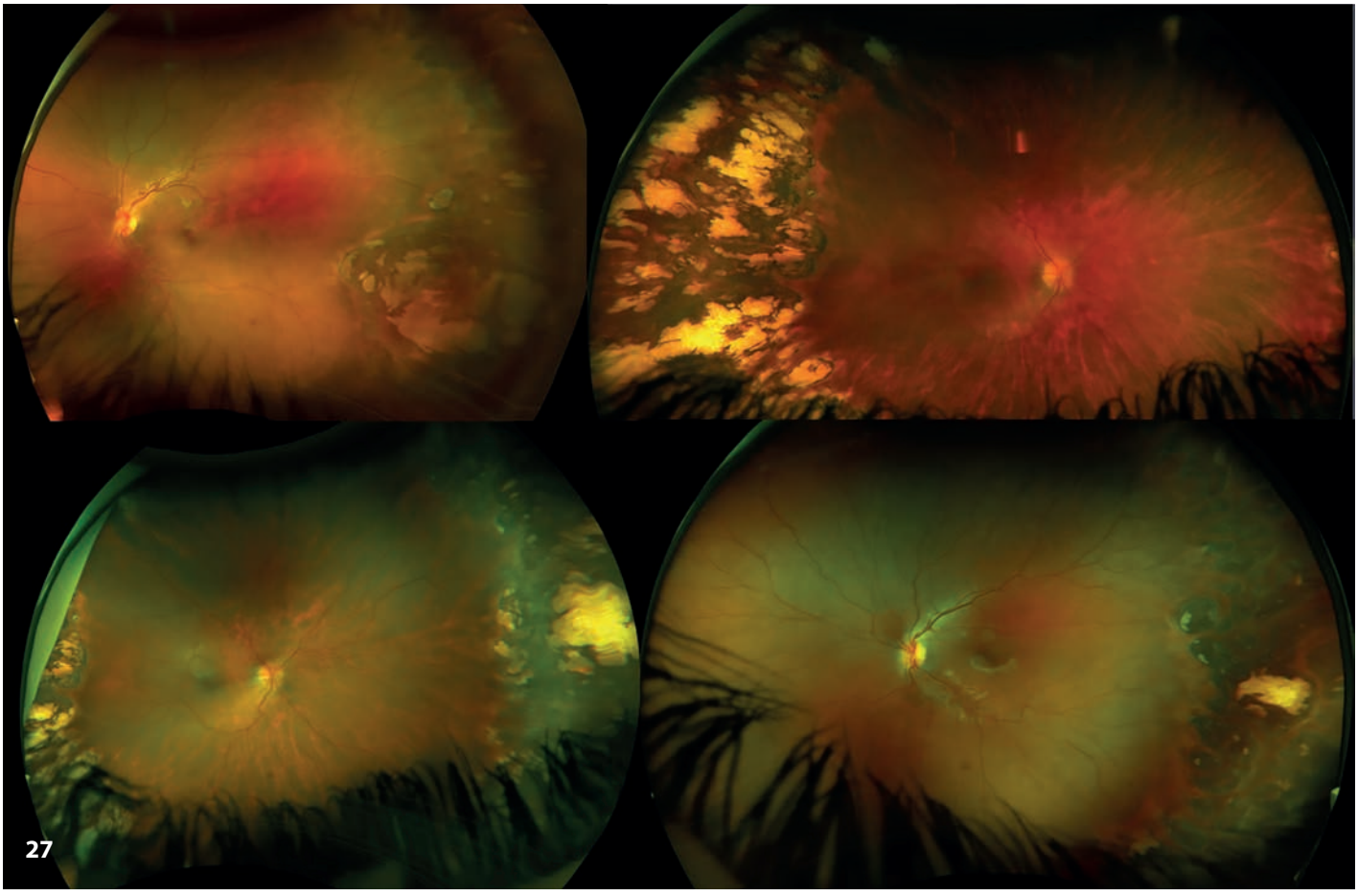


Figura 28. Retinografías de campo amplio obtenidas años después del tratamiento. Se observa cómo, a pesar de que los impactos de láser no son confluentes, con el tiempo, suelen confluir formando grandes placas de atrofia coriorretiniana.

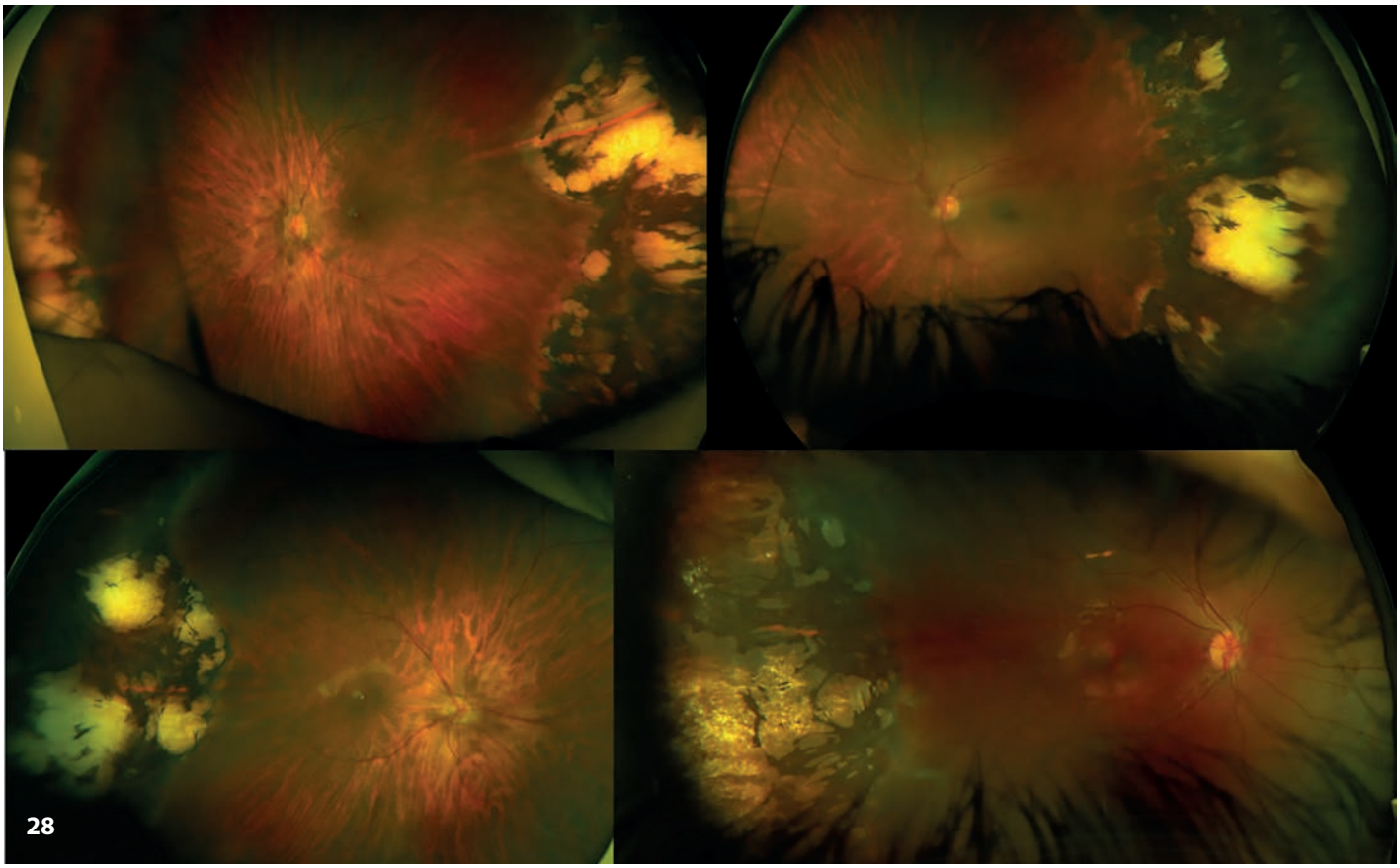


Figura 29. Retinografías de campo ultraamplio en ROP con afectación de la zona 2 posterior, tratadas años atrás mediante fotocoagulación. Aunque el resultado anatómico es correcto, estos pacientes suelen desarrollar miopía elevada y restricción campimétrica. Con los criterios actuales de tratamiento, se hubiese preferido una inyección de antiangiogénico.

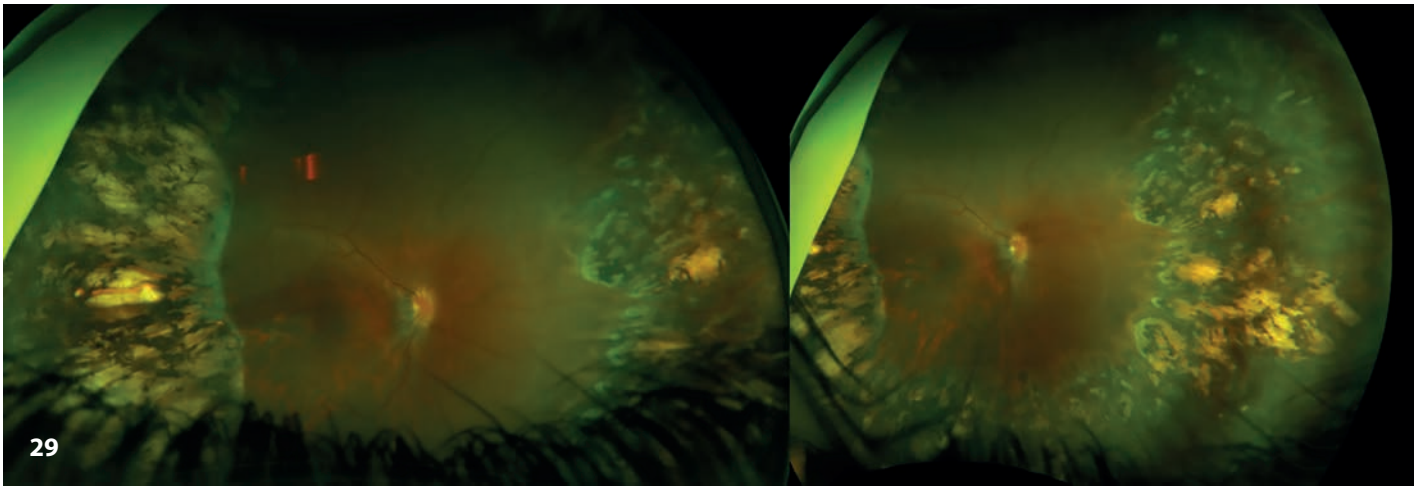


Figura 30. Paciente fotocoagulado en el que se aprecia persistencia de la arteria hialoidea.

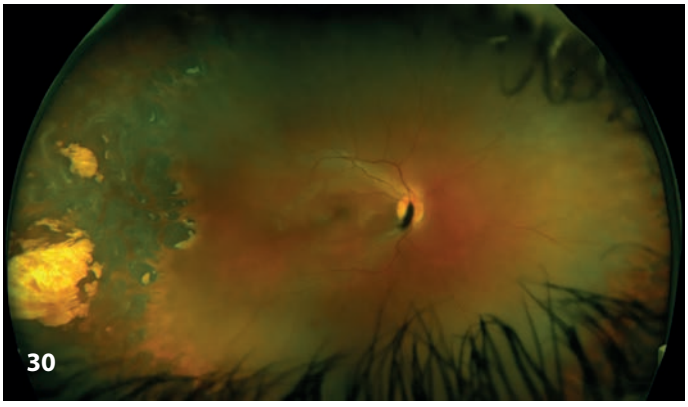


Figura 31. Paciente de 23 + 4 semanas de gestación. **A)** En la exploración de la 7ª semana, se observa ROP en la zona 2 posterior. **B)** Tras la fotocoagulación a las dos semanas, se evidencia persistencia de membrana en el límite de la zona tratada. **C)** A las seis semanas, se aprecia un aumento de la membrana neovascular que protruye hacia el vítreo, con desprendimiento de retina periférico. Se procedió a inyectar un anti-VEGF. **D)** Fibrosis intensa y empeoramiento del desprendimiento de retina tras la inyección. En la actualidad, este paciente sería indicación de inyección de anti-VEGF de primera intención.

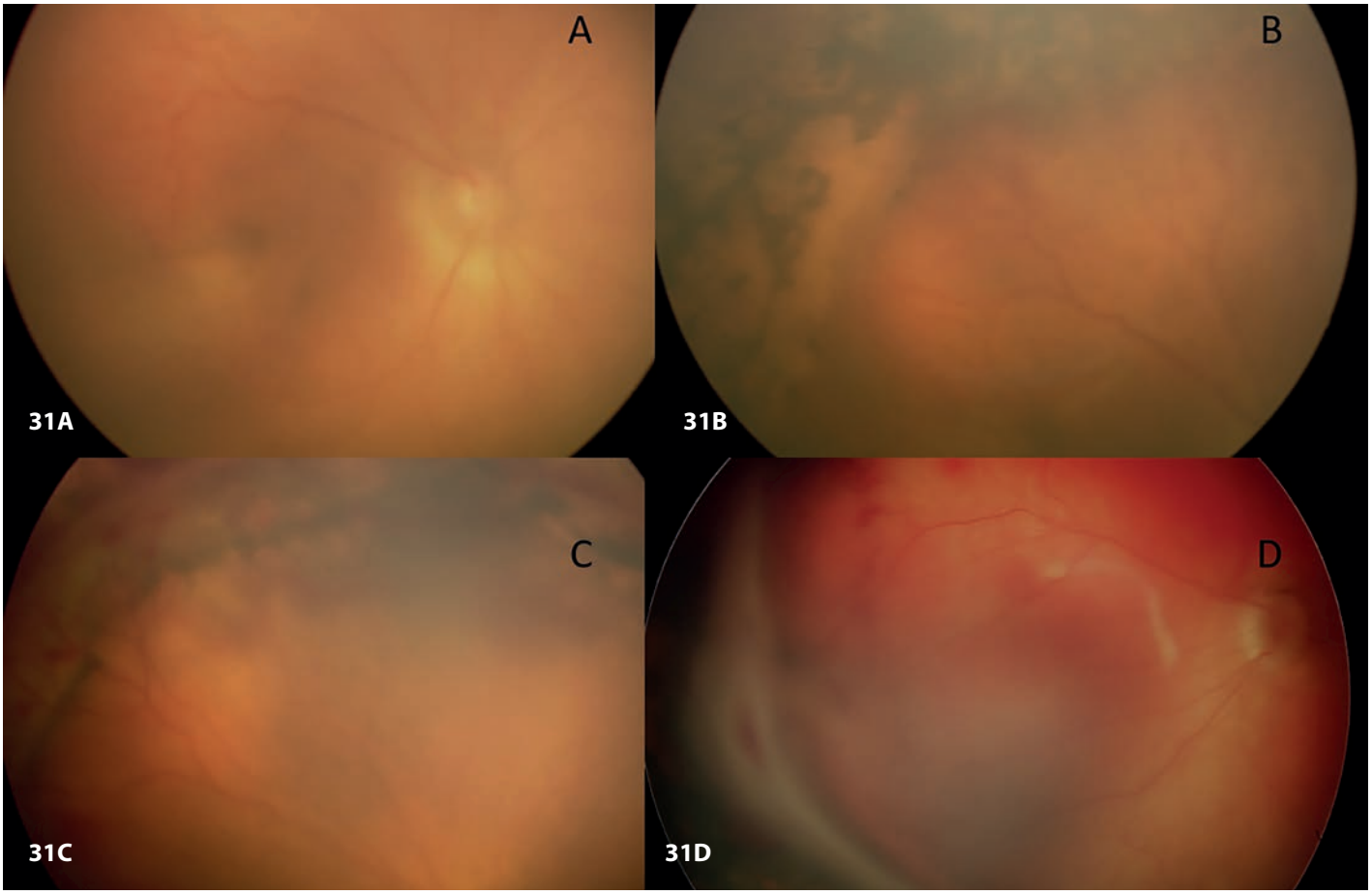
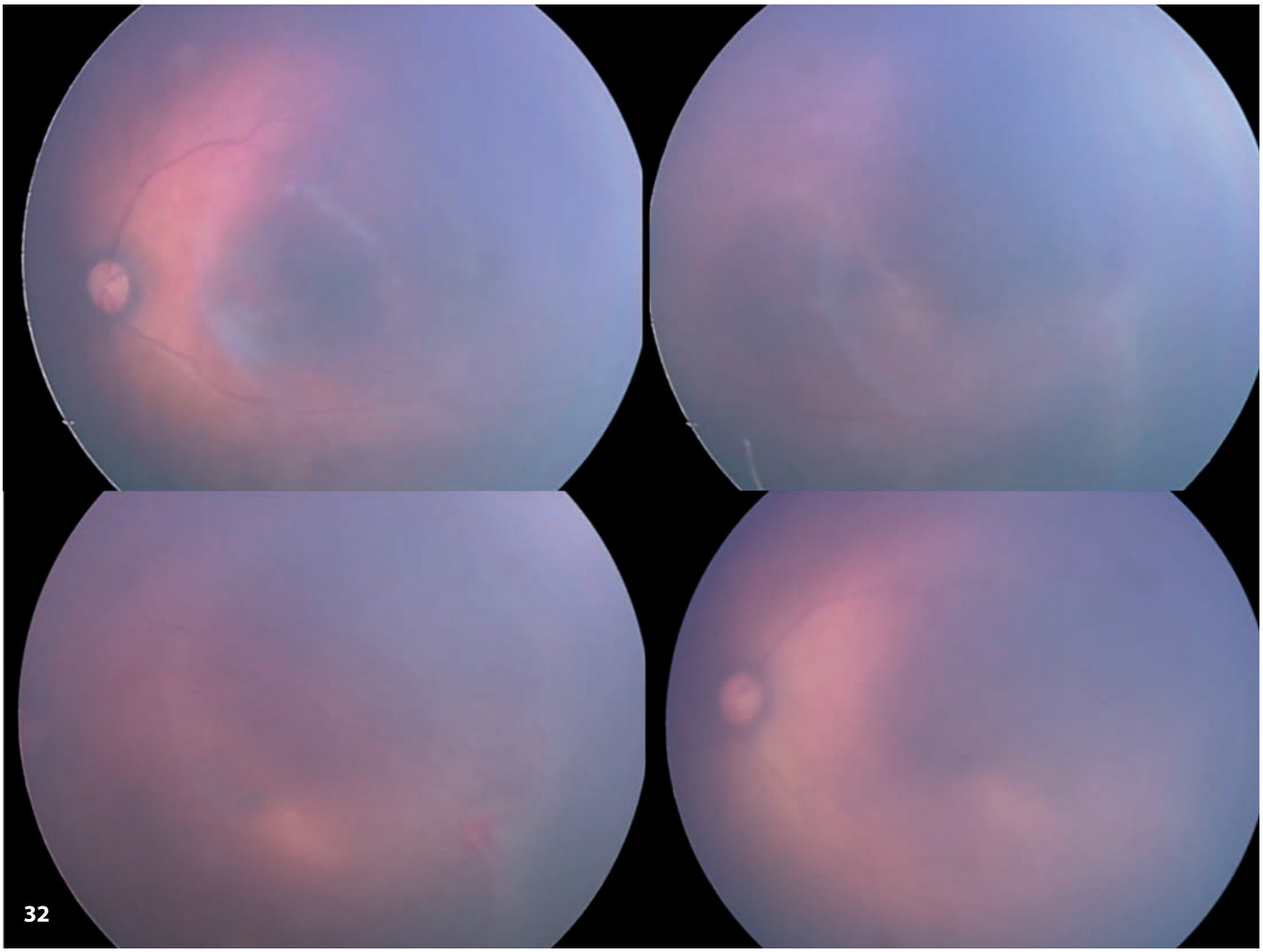


Figura 32 y 33. Dos pacientes con ROP en la zona 2 posterior, tratados mediante inyección de anti-VEGF. En pocos días, se observa la desaparición de la cresta neovascular y la mejoría del plus.



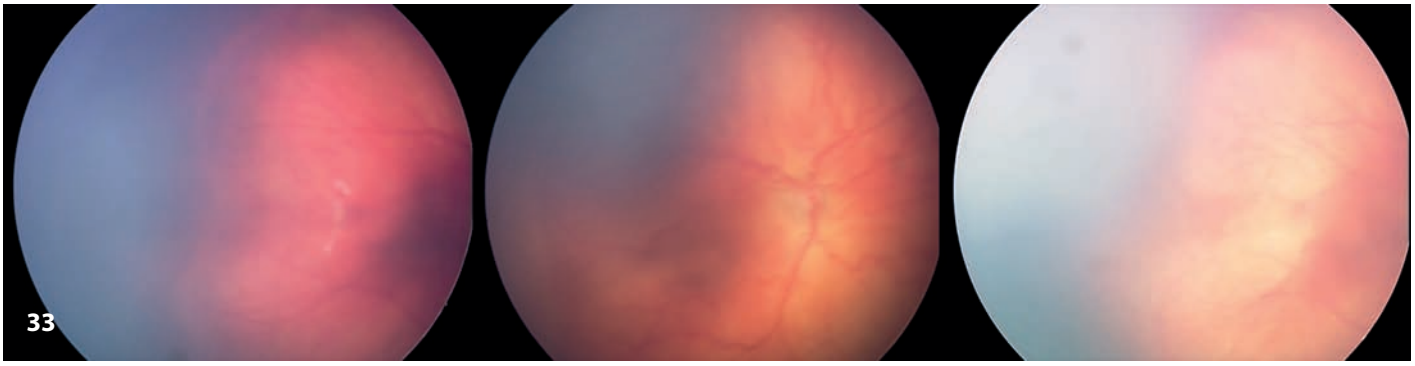


Figura 34. Dos pacientes con ROP en la zona 2 media-anterior, tratados mediante inyección de anti-VEGF.

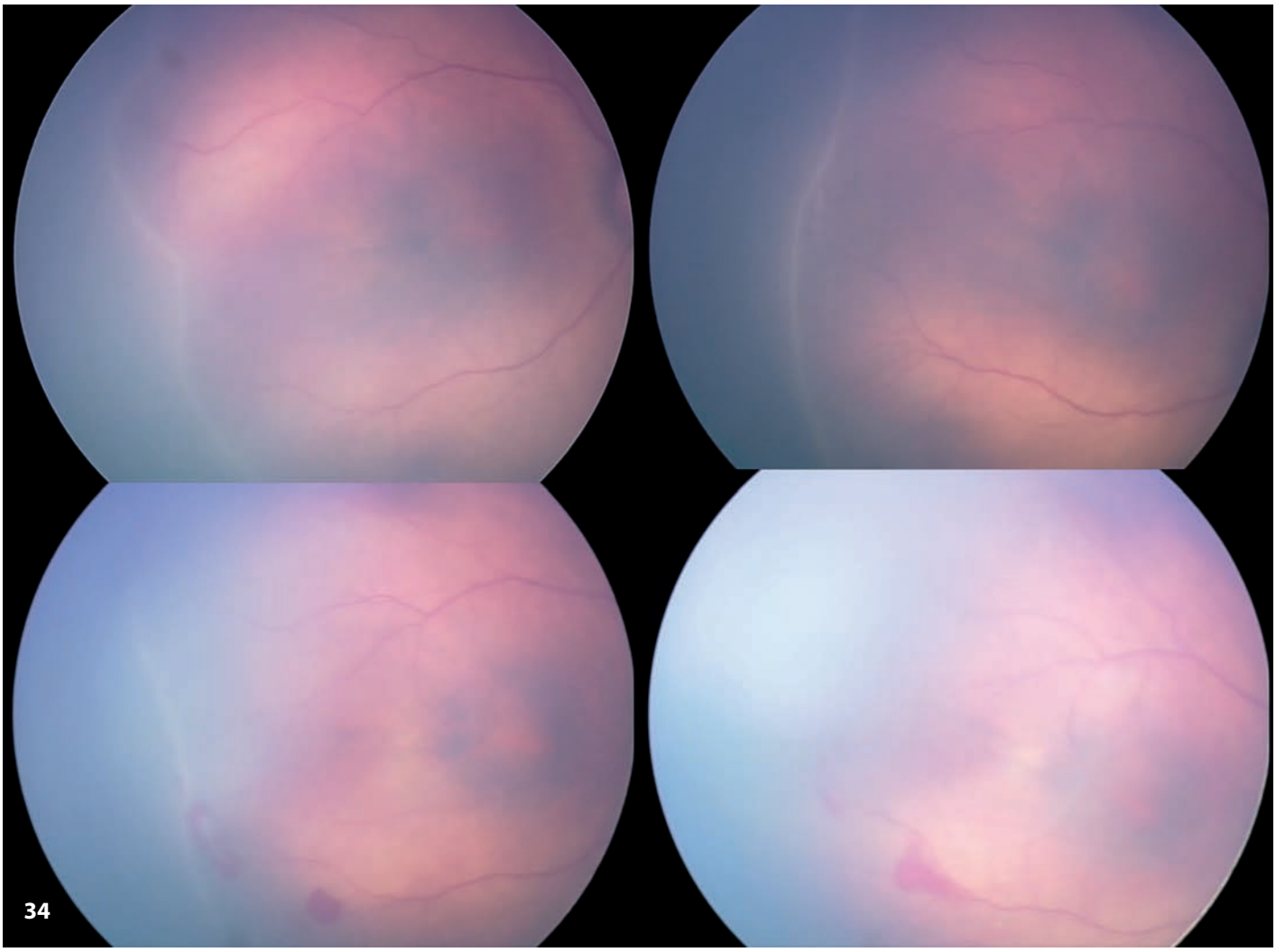


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 35. ROP en la zona 2 posterior tratada mediante inyección de anti-VEGF. En la figura inferior-izquierda, se observa una regresión de las lesiones y desaparición del plus. En la derecha, se observa una recidiva de la ROP semanas después.

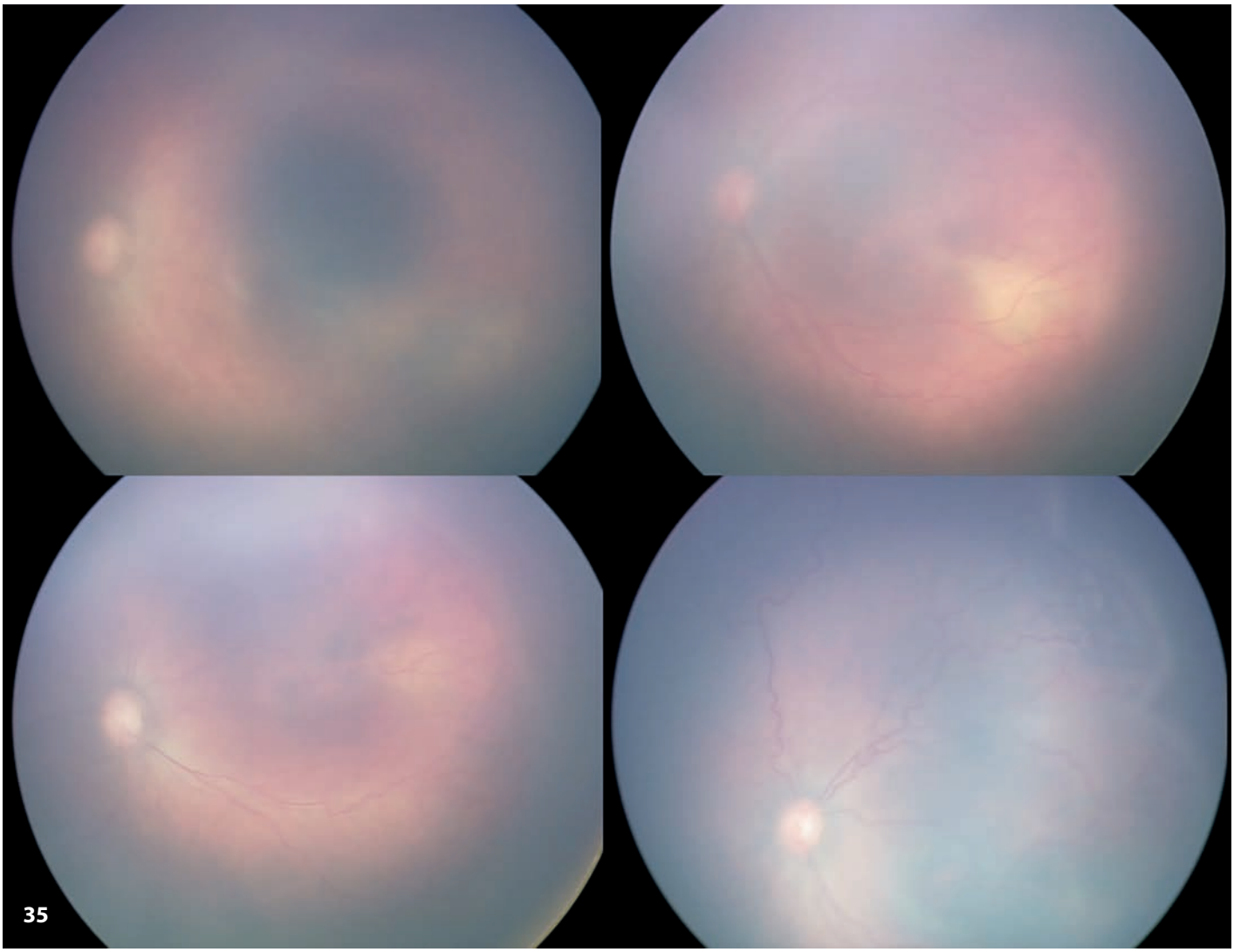


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 36. ROP en la zona 2 posterior tratada mediante inyección de anti-VEGF. En imágenes inferiores, se evidencia una recidiva que se trata mediante fotocoagulación.

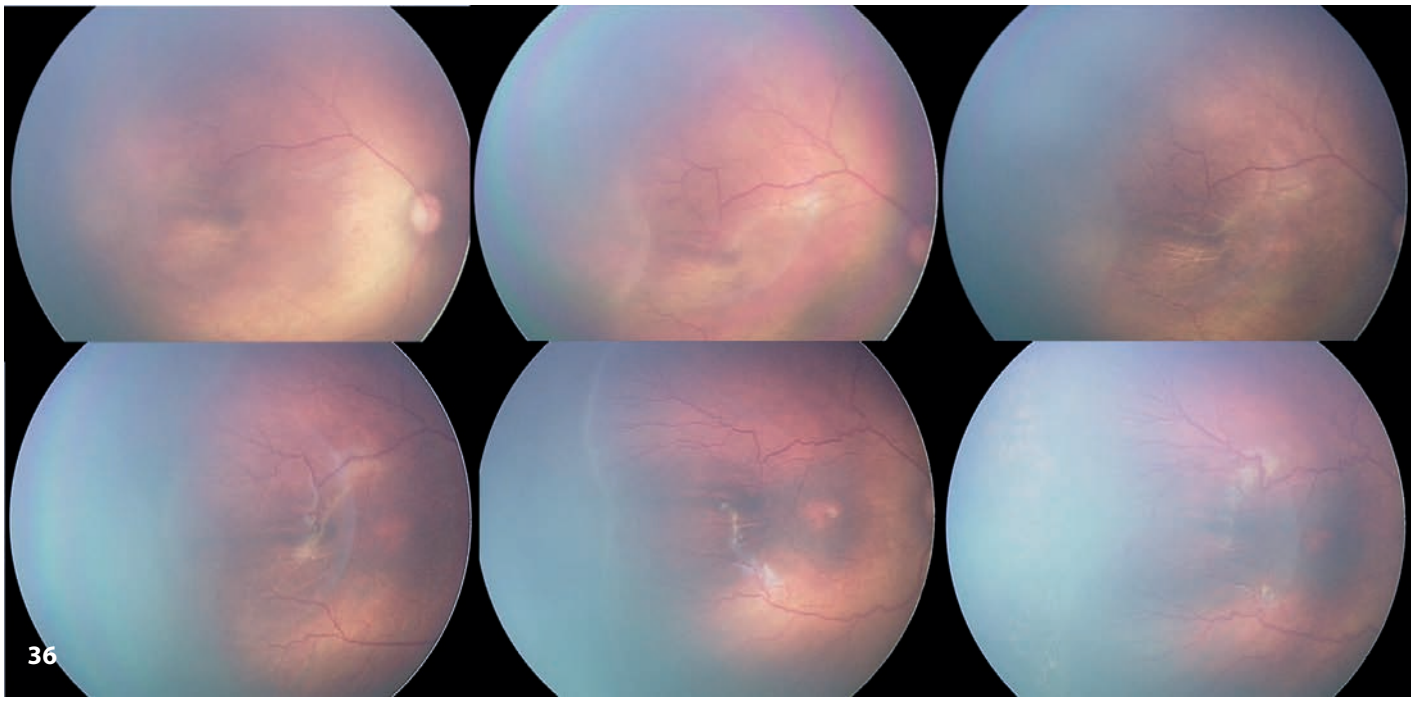


Figura 37. A y B) Paciente con ROP en la zona 2 posterior tratada mediante inyección de anti-VEGF. **C)** Varias semanas después, la angiografía demuestra una recidiva intensa con cresta neovascular muy avanzada. **D)** Se trató mediante fotocoagulación. **E)** A pesar de todo, la enfermedad progresó a desprendimiento traccional de retina.

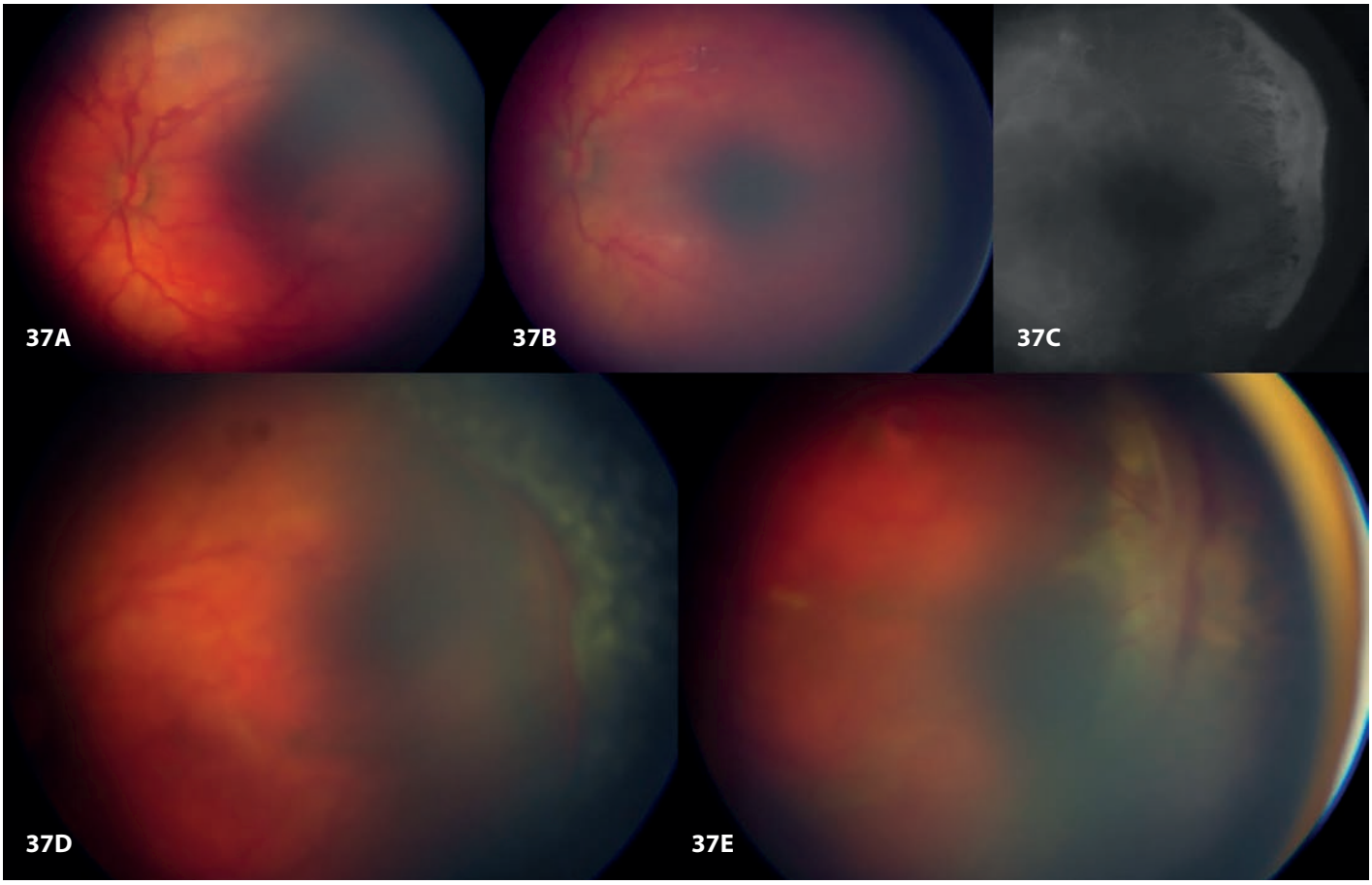


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 38. Retina periférica avascular.

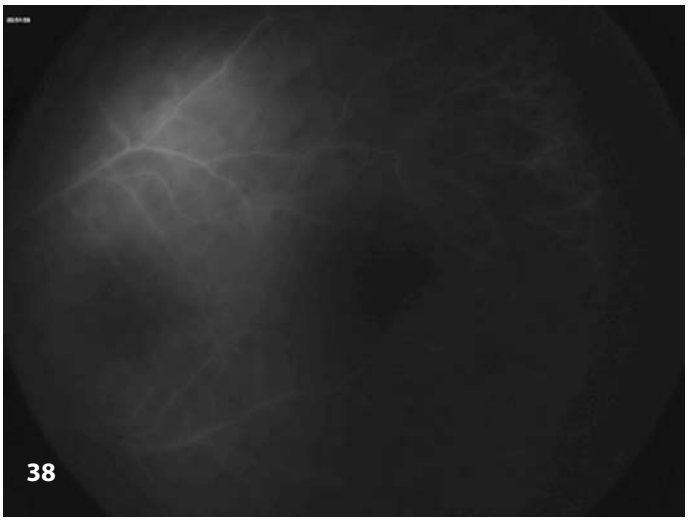


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 39. Retina periférica avascular con signos angiográficos de neovascularización.

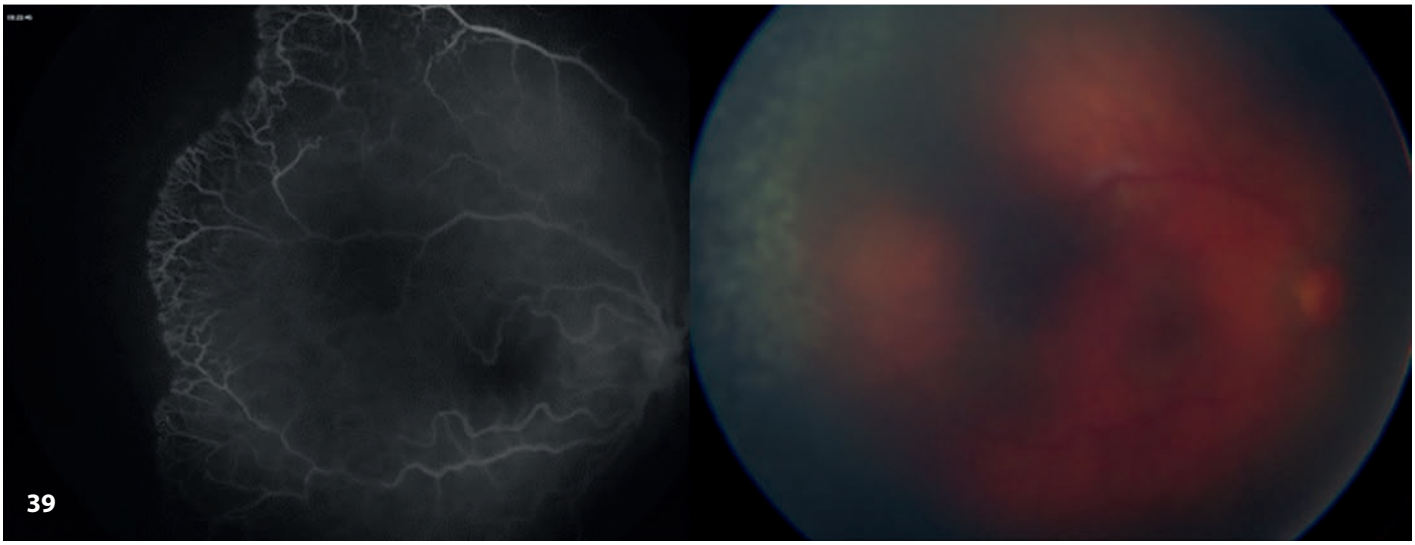


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 40. La angiografía pone de manifiesto la fuga de contraste, criterio de actividad para indicar el retratamiento.

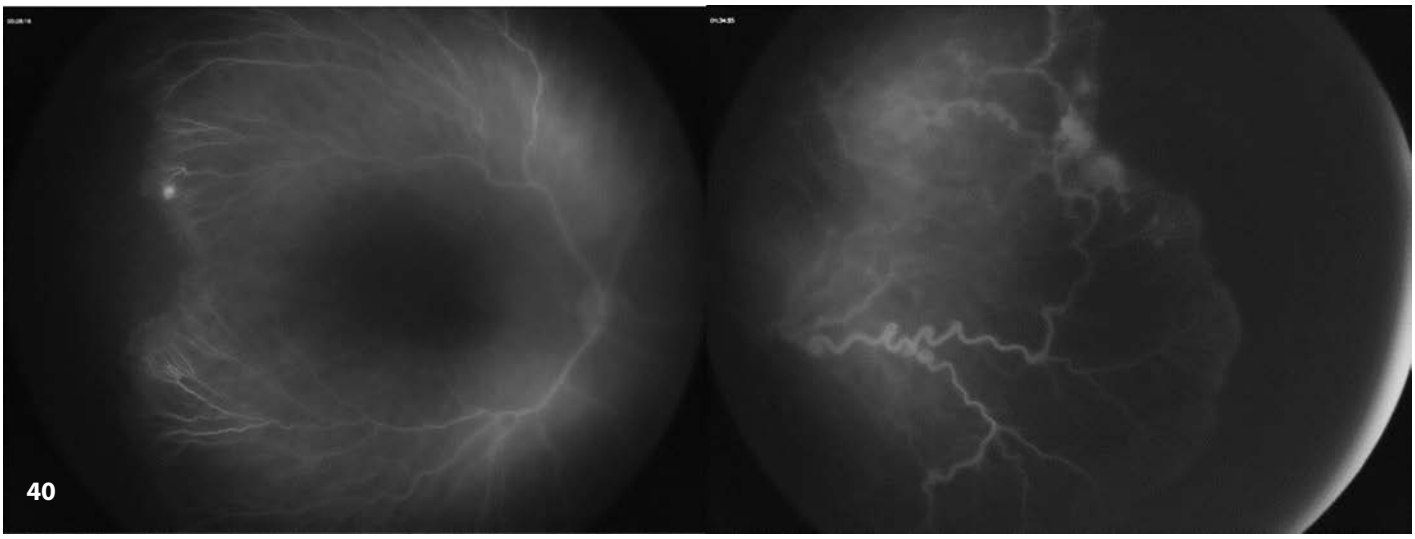
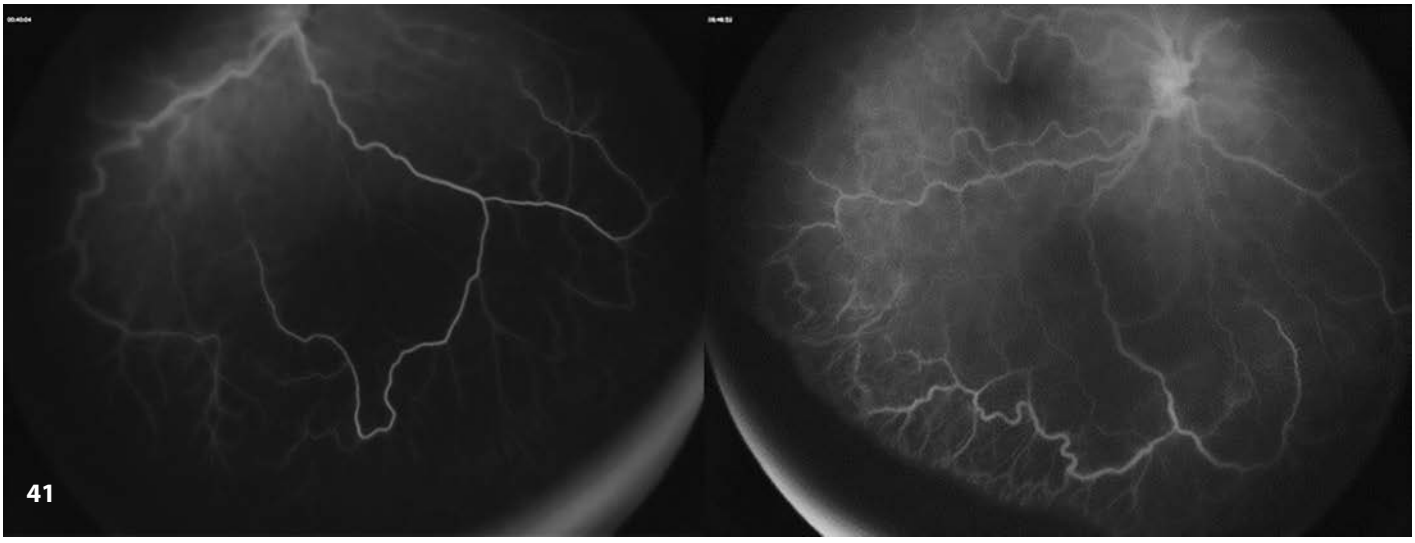


Imagen cedida por la Dra. M. Isabel Pérez Cabeza, del HRU de Málaga.

Figura 41. En los pacientes tratados mediante inyección de anti-VEGF, es muy frecuente encontrar *shunts* arteriovenosos abundantes.



Bibliografía

1. Wallace DK. *Retinopathy of Prematurity. Focal points Clinical Modules for Ophthalmologists*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2008, módulo 12.
2. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, *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(5):e518-25.
3. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity -a population- based study. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(2):204-7.
4. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underline zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):46-59.
5. Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate.* 2005;88(3):237-44.
6. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007; 10(2):133-40.
7. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
8. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, *et al.* International Classification of Retinopathy of Prematurity third edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68.
9. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013;131(1):189-95.
10. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, Martínez Fernández R, Galdós Iztueta M, Peralta Calvo J, *et al.* Programa de cribado para la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(5):184-8.
11. 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(12):1684-94.
12. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEAT-ROP cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-15.
13. Hartnett ME. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2003;23(3):322-9.