

**Introducción:**

En el Mundo la ROP (retinopatía del prematuro) es la causa de ceguera prevenible más importante 8-60%, diferencias son proporcionales a los niveles de desarrollo de los países. En datos de Mercosur la presencia de esta y otras complicaciones de la prematurez están relacionadas con la edad gestacional. En centros de Estados Unidos y Canadá reportan incidencia de ROP cercana al 90% y ROP severa 43% en prematuros entre 22 y 24 semanas y una tendencia al aumento de ROP en edades gestacionales 28-34 semanas en los últimos años que algunos autores atribuyen a los objetivos de saturación utilizados en las unidades de neonatología. Se han registrado 3 epidemias de ROP, en los años 50 debido al uso de O<sub>2</sub> en altas dosis, y en la década de los 70, 2000-2010 debido a los avances en la neonatología que determinó la sobrevida de recién nacidos de menor edad gestacional.

En Chile 1991, la principal causa de niños con ceguera era producto de ROP. Desde la implementación del screening y tratamiento la retinopatía del prematuro, sumado a la mejoría en los cuidados en las unidades neonatales, disminuyó y se ha mantenido en un 20% de los niños con ceguera, 6% han requerido tratamiento quirúrgico. Ha mejorado la pesquisa y el tratamiento sin embargo la mejoría de la sobrevida de prematuros de menos edad gestacional aumenta el riesgo de ROP y nos plantea un desafío.

**Definición:** Enfermedad vasoproliferativa de retina incompletamente vascularizada, afecta a Recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500 Gr. Su fisiopatología es compleja, dinámica y multifactorial.

**Fisiopatología**

En condiciones normales el desarrollo de la vasculatura de la retina inicia a las 12 semanas de gestación y se completa 36-40 semanas de gestación. El recién nacido prematuro debe adaptarse de un medio hipóxico SO<sub>2</sub> 50 – 70 % y con niveles fisiológicos de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) e IGF1 (factor de crecimiento similar a insulina), a un medio hiperóxico SO<sub>2</sub> 80 – 100% y niveles bajos de VEGF

VEGF es necesario para la vascularización, la hipoxia induce a una mayor producción.

La retina no está completamente vascularizada en recién nacidos prematuros. Es un proceso regulado por oxígeno y en la que se pueden distinguir 2 fases:

Fase I: inicia inmediatamente después del parto, la hiperoxia extrauterina provoca vasoconstricción, bajo VEGF y detención del normal desarrollo vascular. La formación de los vasos de la retina se detiene produciéndose una zona demarcada entre retina vascular y avascular (Fase I: 22-30 semanas de gestación).

Fase II: el ojo sigue creciendo sin desarrollo de los vasos de la retina, se produce hipoxia, se incrementan las demandas metabólicas y hay aumento de los niveles de VEGF y eritropoyetina local, lo cual estimula la angiogénesis (vascularización anormal) entre la retina vascular y avascular (Fase II: 31-45 semanas).

En etapas posteriores, estos vasos de neoformación pueden traccionar y desprender la retina y conducir a la ceguera.

La retinopatía del prematuro en sus etapas iniciales puede también regresar en forma espontánea y la retina completar su vascularización en forma normal.

### **Factores protectores**

Promueven un desarrollo normal de la retina normal, la presencia de IGF1, el aporte de omega 3, y la Vitamina A.

### **Factores de Riesgo**

**Prematurez:** a menor edad gestacional, mayor riesgo de presentarla

**Mala nutrición postnatal** IGFI (factor de crecimiento similar a la insulina) el cual es deficiente en RNPT antes del tercer trimestre, los niveles adecuados de VEGF y IGFI son muy importantes para el desarrollo de la retina, vasos sanguíneos y cerebro. IGFI modula la respuesta a VEGF a nivel celular

**Sepsis:** favorece hipoxia a nivel de la retina y bajos niveles de IGF1.

### **Bajos niveles de antioxidantes** de retina avascularizada

Las medidas en la atención clínica serán importantes en la primera fase de la enfermedad y el screening debe coincidir con la segunda fase para detectar la ROP grave que requiera tratamiento. La ROP leve generalmente se resuelve en forma espontánea. Otros factores de riesgo asociados son muy bajo peso de nacimiento, inestabilidad hemodinámica, síndrome de distress respiratorio, hemorragia intraventricular, apneas, exposición a O<sub>2</sub> más de 30 días, embarazos múltiples, múltiples transfusiones.

**Prevención: Prevención de Parto prematuro:** cada semana in útero disminuye el riesgo de ROP en 27%.

**Luz:** experiencia en estudios animales demostrarían tendencia a disminuir la ROP en crías que crecen en la oscuridad. La fototerapia de bajo nivel en el espectro de luz cercano al infrarrojo protege contra el daño de células neuronales, de la retina y la luz roja es un potente neuro protector contra el daño inducido por la luz. Aunque se desconoce el mecanismo, se cree que podría estar involucrada la citocromo C oxidasa como el principal fotoreceptor.

**Nutricional:** En el útero, la placenta provee al feto IGF 1 constante, al nacer los niveles de IGF1 disminuyen, el RCEU y los bajos niveles de IGF1 se asocian al desarrollo de ROP más severas. La leche materna contiene IGF1, carotenoides y antioxidantes por lo cual se considera que tendría un rol en la prevención de la ROP ya que podría potenciar mejoría de los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial.

Se ha demostrado en estudios animales y humanos la importancia del nivel de Ácidos grasos poliinsaturados principalmente ácido araquidónico y ácido decosahexanoico DHA (Omega 3) en la incidencia de ROP y severidad del ROP. En el paciente prematuro habría una acumulación de ácido araquidónico a expensas de DHA. Por lo que se recomienda utilizar formulaciones lipídicas que contengan ácidos grasos omega 3 en las NPT, actualmente las emulsiones lipídicas derivadas del aceite de pescado. Estos ácidos grasos están presentes en la leche materna pero muy dependientes de la dieta por lo que se debe recomendar a la madre incluir en su dieta a los alimentos que los contienen o la suplementación.

**Vitamina A**, disminuye la incidencia de ROP y mejora funcionamiento de la retina.

**Ventilatorio:** La Oxígeno toxicidad es mayor en el paciente prematuro, ya que no cuentan con la capacidad de montar respuesta antioxidante. Mantener saturación de oxígeno entre 90 -95% lo mínimo para no favorecer ROP sin aumentar la mortalidad de los RNPT. Aunque hay estudios australianos que demuestran un aumento de ROP cuando cambió el target de saturación 88-92% a 90-95%. Estudios demuestran la eficacia de target de saturación diferenciado en 2 fases, mas baja en la etapa 1 caracterizado por la hiperoxia y más alta en la etapa 2 de ROP caracterizado por la hipoxia y el incremento de las demandas metabólicas. La saturación de O2 que disminuya el ROP sin aumentar la mortalidad es aún motivo de estudio.

En nuestra unidad utilizamos el target de saturación 90-95%, y dosificamos el O2 en sala de parto con Blender.

Se ha demostrado relación entre ROP y niveles altos de PCO2 en las primeras 72 horas. Se postulan mecanismos como vasodilatación cerebral, el incremento de óxido nítrico a nivel local con valores mayores de PCO2 y aumento de disociación de la curva de hemoglobina que favorecería la toxicidad por oxígeno. La estrategia de ventilación con volumen garantizado podría ser de utilidad ya que mantiene valores de PCO2 más estables, sin embargo aún faltan estudios y aún está en evaluación el rango de PCO2 que sería seguro para el desarrollo normal de la retina.

**Hemodinamia:** La Disminución de número de transfusiones y mejoría estabilidad hemodinámica a través de la ligadura tardía de cordón, uso de micro método y restricción en el número de exámenes.

#### **Screening:**

Todos los menores de 1500 gr y /o < 32 semanas normas del MINSAL, en otros países se estudia a los menores de 30 semanas.

A los 28 días de vida o las 31 sem de EGC en prematuros extremos.

El screening se debe realizar según la edad gestacional corregida

## 1° examen Fondo de ojo

Edad gestacional	Edad gestacional 1° ex EGC	Edad Cronológica 1° Ex semanas
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4

Se debe estudiar a los prematuros 1500 – 2000 gr con evolución inestable con factores de riesgo asociados muy bajo peso de nacimiento, sepsis e inestabilidad hemodinámica, síndrome de distress respiratorio, hemorragia intraventricular, apneas, exposición a O<sub>2</sub> más de 30 días, embarazos múltiples, múltiples transfusiones.

Examen debe ser realizado por oftalmólogo experimentado

Dilatación pupilar con Tropicamida 1,0%, Fenilefrina 2,5%, anestesia con Proparacaina 0,5%.

Se deben usar Blefarostato pediátrico y depresor escleral, oftalmoscopio binocular indirecto con lupa esférica de 25 – 28 dioptrías

### CLASIFICACIÓN

#### LOCALIZACIÓN

**Zona I:** Circulo con radio 30°, doble distancia disco fóvea, sector más posterior de la retina (zona de mayor gravedad)

**Zona II:** Desde la Zona I a la ora serrata nasal y a las proximidades del ecuador en el lado temporal. (Zona donde se observa ROP con más frecuencia)

**Zona III:** Creciente residual a la zona II. Desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata (Zona donde se observa ROP con menos frecuencia)

## **EXTENSION**

Cantidad de horas comprometidas, cada hora de reloj representa 30° del círculo

## **SEVERIDAD**

**Etapa 1:** Línea blanca de demarcación plana entre la retina vascular y avascular.

**Etapa 2:** línea blanca o rosada salmón de demarcación elevada sobre el plano de la retina, formando un lomo o Ridge. Anormalidades pequeñas y aisladas posteriores al ridge denominadas popcorn.

**Etapa 3:** Línea de demarcación rosada gris demarcación elevada con proliferación fibrovascular extraretinal desde el ridge hacia el vítreo, leve, moderada o severa.

**Etapa 4:** desprendimiento parcial de retina, generalmente cóncavos y son más orientados circunferencialmente

A: sin compromiso foveal

B: con compromiso foveal

**Etapa 5:** Desprendimiento total de retina

## **ENFERMEDAD PLUS**

**PLUS (+)** Tortuosidad de arteriolas y dilatación de vasos retinales en el polo posterior en al menos 2 cuadrantes (6 o más horas)

Otros hallazgos de enfermedad Plus (+) ingurgitación vascular de iris, rigidez pupilar (pobre dilatación) edema de iris, y opacidad del vítreo

**PRE PLUS** Anormalidades vasculares de polo posterior insuficientes para diagnosticar enfermedad Plus, más tortuosidad arteriolar dilatación venosa de lo normal.

## **Estudio ETROP**

El tratamiento temprano de la ROP preumbral de alto riesgo redujo significativamente los resultados desfavorables en ambos y medidas secundarias (estructurales)

Según este estudio se divide la ROP preumbral en:

ROP tipo 1:

ROP Zona I Cualquier etapa de ROP con enfermedad plus

ROP Zona I etapa 3 sin plus

ROP Zona II etapa 2 ó 3 con enfermedad plus

ROP tipo 2:

ROP en Zona I etapa 1 y 2 sin enfermedad plus

ROP en Zona II etapa 3 sin enfermedad plus

ROP Agresiva o Posterior

ROP posterior agresiva AP-ROP Previamente conocida como enfermedad rush, ahora se denomina ROP posterior agresiva. AP-ROP es una forma poco común, severa, rápidamente progresiva con signos clínicos atípicos, que ocurre en zona I y región posterior de zona II.

En poco tiempo estará disponible una nueva clasificación ROP ICROP3.

**SCORE** : En algunos centros se realiza aplicación de SCORE y evaluación por telemedicina. El Score Eckert 2012, considera datos como edad gestacional al nacer, peso de nacimiento, transfusiones, oxigenoterapia y aumento de peso.

Puntajes sobre 16 riesgo de ROP y >16.6 ROP severa

## **SEGUIMIENTO**

Seguimiento semanal

- Zona posterior II: inmadura
- Zona II: ROP etapa 2
- Zona I: ROP regresando inequívocamente

Seguimiento de dos semanas

- Zona II: ROP etapa 1
- Zona II: sin ROP, retina inmadura
- Zona II: ROP Regresión inequívocamente

Seguimiento de dos a tres semanas

- Zona III: ROP etapa 1 o 2
- Zona III: regresión de la ROP.

Criterios de Alta:

Cuando la retina está completamente vascularizada zona 3 o las 40 semanas, En los pacientes que desarrollaron ROP, a las 44 semanas o en dos controles consecutivos que confirmen regresión.

Seguimiento post alta

Se recomiendan controles anuales ya que pacientes con antecedentes de prematuridad presentan con mayor frecuencia errores de refracción (miopía hasta 76,5% en los tratados cirugía laser, y 25% en

los tratados con Bevacizumab), estrabismo 44% a los 6 años en el estudio ETROP, nistagmus, ambliopía, déficit agudeza visual y discapacidad visual cortical.

En el estudio de Natarajan determinaron que lactantes prematuros con antecedentes de ROP grave desarrollaron ceguera bilateral en 6,3%, y ceguera de un ojo 3,9%

Pacientes con ROP severa se han asociado a déficit intelectuales, en relación a prematuros sin ROP.

## **TRATAMIENTO**

### **LASER TERAPIA**

#### **Indicaciones**

**ROP tipo 1 Umbral** tratamiento dentro de las primeras 72 horas

Zona I cualquier etapa con Plus en 2 cuadrantes

Zona 1 etapa 3 con o sin plus

Zona II etapa 2 o 3 con Plus en 2 cuadrantes

**ROP Tipo 2 (Preumbral)** Vigilancia cuidadosa

Zona I etapa 1 o 2 sin plus, Zona II etapa 3 sin plus

Laser terapia continúa siendo el GOLD standard en el tratamiento de ROP. Tiene el inconveniente de que se trata de un procedimiento bajo anestesia, con paciente intubado

Que puede causar deterioro en la visión periférica, miopía, astigmatismo y catarata.

### **ANTI FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL**

Administración Intravítrea de Bevacizumab o Ranibizumab como monoterapia o combinada con fotocoagulación con Laser. Esta indicado cuando el compromiso es más posterior (Zona 1)

Como terapia combinada disminuye el riesgo de desprendimiento de retina y disminuye el riesgo de alteraciones de la refracción en el futuro.

Anticuerpos monoclonales, humanizados, utilizados primariamente como quimioterapia. En algunos estudios, pacientes tratados con inhibidor de VEGF tienen mayores posibilidades de discapacidad grave del desarrollo neurológico en comparación con la cirugía laser. El primer inhibidor aprobado por la FDA es el Bevacizumab. Tienen como ventaja que no se requiere anestesia general, ni intubación.

## **Propranolol**

Bloqueador no selectivo de receptores beta adrenérgicos, sus efectos sobre el desarrollo vascular se hicieron evidentes al descubrir los efectos sobre un hemangioma facial en un lactante cardiópata que requería tratamiento, lo que motivó estudios sobre su uso en el tratamiento de hemangiomas.

Algunos estudios muestran eficacia en disminuir la progresión de ROP, hay 2 ensayos clínicos pequeños que muestran su eficacia pero aún se requieren estudios clínicos sistemáticos antes que puedan usarse de rutina. Aún no hay evidencia suficiente de que se pueda disminuir la necesidad de uso de Anti VEGF. Podría presentar efectos adversos en dosis de 2 mg/k/día

Hay estudios en curso de administración de propranolol en preparados oftálmicos

Dosis recomendadas son 0.25 mg a 0.5 mg/k dosis c/6 h.

## **CIRUGIA VITREORETINAL**

Pacientes con tratamiento con láser previo sin resultado esperado

Pacientes sin tratamiento que evolucionan a desprendimiento de retina

Bibliografía:

- 1.- Medha Shrama, Debora Vanderveen. Identification and Treatment of Retinopathy of Prematurity: Update 2017, Neo Reviews 2017;18:e 84
- 2.- Trent E. Tipple, Namasivayam Ambalavanan. Oxygen Toxicity in the neonate Clin perinatol 46(2019) 435-447
- 3.- Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of prematurity Pediatrics 2000;105;295
- 4.- Retinopatía del prematuro Guías Clínicas ministeriales 2010
- 5.- Vasquez , A. Retinopatía del Prematuro Guía Clínica Diagnostica. BHA Impresores S.A. Chile 2009
- 6.- Terri Traub Carbon dioxide and retinopathy of prematurity in extremely Low Birth Weigh infant. Journal of maternal And Neonatal Medicine
- 7.- Gui-shuang Ying. Risk score for predicting Treatment – Requiring Retinopathy of prematurity in telemedicine Approaches to Evaluating Acute – Phase ROP Study. Ophthalmology 2016
- 8.- Rowena Cayabyab. Neonatology 2016;109:369-376
- 9.- Talkad S. Raghuveer. Neoreview 2020 ; Vol. 21 No. 4: e249-259
- 10.- W.M. Fierson Pediatrics 2018 ; Volume 142(6)



## RETINOPATIA DEL PREMATURO

**ficha:**

Nombre : \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_

Hijo de : \_\_\_\_\_ Sexo (F,M): \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Peso de Nacimiento (Grs.) \_\_\_\_\_

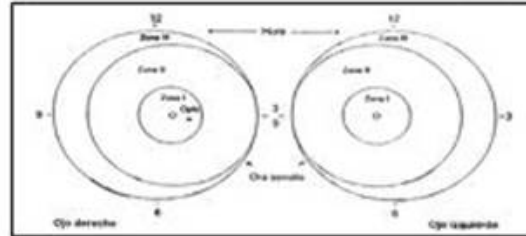
Edad Gestacional (Semanas): \_\_\_\_\_ Fono Contacto \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Examen N:

Edad corregida (sem): \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	_____	_____
Etapas (1,2,3):	_____	_____
PLUS (+/-):	_____	_____



Observaciones: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

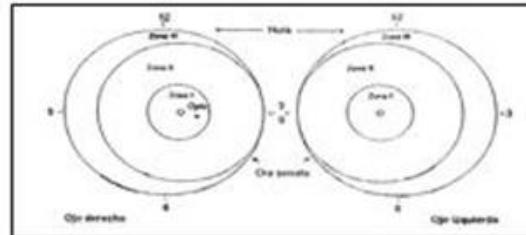
Conducta : \_\_\_\_\_ Examinador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Examen N:

Edad corregida (sem): \_\_\_\_\_

	OD	OI
Zona (I,II,III)	_____	_____
Etapas (1,2,3):	_____	_____
PLUS (+/-):	_____	_____



Observaciones: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Conducta : \_\_\_\_\_ Examinador: \_\_\_\_\_