

RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD

RETINOPATHY OF PREMATURITY

BLANCO TEIJEIRO MJ¹

La retinopatía de la prematuridad (RP) es probablemente la parte de la oftalmología pediátrica que más interés suscita en la actualidad. Los rigurosos trabajos de investigación clínica y básica (buen ejemplo de aplicación de Medicina basada en la evidencia en nuestra especialidad) llevados a cabo en las últimas dos décadas han revolucionado el conocimiento de su patogenia. Esto ha permitido el diseño de nuevas, y probablemente más efectivas, estrategias terapéuticas basadas en la utilización de agentes antiangiogénicos.

La retinopatía de la prematuridad es la causa más frecuente de ceguera infantil en países desarrollados. Aunque carecemos de datos fiables sobre su prevalencia en Europa, se sabe que cada año nacen en EEUU de 14.000 a 16.500 niños prematuros con peso menor a 1.250 g. Entre 9.000 y 10.500 desarrollan algún grado de RP. Entre 1.000 y 1.500 recién nacidos (RN) prematuros requieren tratamiento y de 400 a 600 serán legalmente ciegos. Además, la severidad de la retinopatía neonatal constituye un marcador de la discapacidad funcional tardía de estos pacientes.

La retinopatía de la prematuridad es una enfermedad vasoproliferativa que afecta a RN prematuros y que ocurre en el momento de desarrollo y maduración vascular. Fue descrita por primera vez por Terry en 1940 como fibroplasia retrolental, forma cicatricial de la enfermedad. En la década de los 50 se la relacionó con el aporte elevado e incontrolado de oxígeno, lo que llevó a un control estricto del mismo restringiendo su uso en las Unidades de Neonatología. Con la administración controlada de oxígeno disminuyó drásticamente la incidencia de RP, pero se produjo un aumento de las muertes neonatales debidas a complicaciones respiratorias y neurológicas. En la década de los 80, el avance en las técnicas y métodos de cuidado neonatal ha permitido una mayor supervivencia de los RN pre-

maturos de menor edad gestacional (<27 semanas) y de más bajo peso al nacimiento (<1.000 g), es decir, de aquellos prematuros que presentan un mayor riesgo de RP. Aunque algunos estudios apuntaban un aumento en la prevalencia de las formas más severas de RP, otros más recientes muestran un descenso en la incidencia, severidad y progresión de la enfermedad en países desarrollados.

La Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad (ICROP) describió los grados de severidad de RP basándose en cuatro parámetros: localización, estadio, extensión y presencia de *enfermedad plus*. Dicha clasificación, revisada y ligeramente modificada en el año 2005 (1), unificó criterios y facilitó la realización de grandes ensayos clínicos multicéntricos que contribuyeron a mejorar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Hoy sabemos que la mayoría de las RP regresan; menos de un 10% de las RP en estadios 1 y 2 progresan a *enfermedad umbral*. El Estudio Multicéntrico de la Crioterapia para la Retinopatía de la Prematuridad (CRYO-ROP) (2) definió la *enfermedad umbral* (RP en estadio 3 en zonas I o II con *enfermedad plus* cuya extensión es de 5 horas contiguas u 8 discontinuas) como el nivel de severidad de la RP en la que el riesgo de un resultado anatómico desfavorable era de un 50%. La *enfermedad umbral* se desarrolla en aproximadamente un 6% de los prematuros de menos de 1.250 g. El CRYO-ROP demostró la eficacia de la crioterapia periférica para disminuir los resultados desfavorables tanto a nivel anatómico como funcional. Sin embargo, el porcentaje de resultados desfavorables observados en ojos con RP en zona I era elevado (87%) a pesar del tratamiento. Esto motivó el desarrollo de estudios clínicos posteriores [STOP-ROP (Suplemento Terapéutico de Oxígeno para la prevención de la Retinopatía de la Prematuridad Preumbral) y ET-ROP (Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía

¹ Doctora en Medicina. Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). España.
E-mail: maria.jose.blanco.teijeiro@sergas.es

de la Prematuridad)] que definieron y subdividieron la *enfermedad preumbral*, refiriéndose con este término a ojos con alto riesgo de desarrollar la *enfermedad umbral* y que por tanto debían ser observados de cerca. El ET-ROP (3) postula que el tratamiento de la RP en estadios más precoces mejora el pronóstico visual y funcional. Actualmente se utiliza la fotocoagulación con láser para la ablación de la retina periférica, ya que ha sido demostrada su superioridad frente a la crioterapia.

De los numerosos ensayos clínicos realizados se derivan el conocimiento de la historia natural de la RP y la evidencia de que el tratamiento realizado a tiempo disminuye el riesgo de pérdida visual. Por tanto, el cuidado efectivo de los RN prematuros exige que éstos sean explorados cuidadosamente, en el momento adecuado y por un oftalmólogo con experiencia en el examen de estos pacientes (las indicaciones de *screening* y seguimiento han sido publicadas conjuntamente por las Academias Americanas de Oftalmología y Pediatría). Muchas veces, los RN pretérmino deben ser trasladados a centros oftalmológicos de referencia para su exploración y tratamiento, aumentando con el desplazamiento aún más su morbilidad. La Telemedicina, mediante la adquisición de imágenes funduscópicas digitales y su transmisión a estos centros, ofrece la oportunidad de identificar pacientes en riesgo que requieran una exploración in situ o tratamiento. La obtención de estas imágenes digitales facilitaría también el desarrollo y realización de ensayos clínicos multicéntricos. Por último, la documentación fotográfica del tratamiento permitiría distinguir el verdadero fracaso terapéutico del mal resultado causado por un tratamiento incompleto.

Gracias a los estudios realizados en modelos animales se sabe que la RP es una enfermedad en dos fases (una primera de vaso-obliteración hiperóxica y una segunda de neovascularización). El descubrimiento de la importancia de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) (4) en el desarrollo de RP constituye un paso importante en el entendimiento de su patogenia. VEGF es necesario para la angiogénesis fisiológica y su regulación está mediada por la hipoxia tisular. También se ha asociado con la neovascularización vítrea en modelos de experimentación. IGF-I es un factor de crecimiento somático importante que se correlaciona muy bien con el peso al nacimiento y con la edad gestacional. IGF-I es también un factor clave en el desarrollo vascular normal y regula la neovascularización retiniana mediante el control de

la activación de VEGF con independencia de las condiciones de oxígeno. Estos hallazgos sugieren una serie de alternativas para el tratamiento médico de la enfermedad pero también, y esto es lo más importante, un momento crítico para la realización de dicha intervención. La inhibición de VEGF o IGF-1 muy precozmente después del nacimiento podría evitar el crecimiento vascular normal y precipitar la enfermedad, mientras que la inhibición en la segunda fase podría prevenir la neovascularización. El hallazgo de que el desarrollo tardío de RP está asociado con niveles bajos de IGF-I (5) después del parto prematuro sugiere que el reemplazamiento fisiológico y precoz de IGF-I a los niveles hallados en el útero podría prevenir la enfermedad permitiendo un desarrollo vascular normal. Contrariamente, si el suplemento de IGF-I se realiza tardíamente, en la fase neovascular, se exacerbaría la enfermedad.

Todo apunta hacia un futuro en el que más que enfatizar en el tipo de tratamiento, tendremos que centrarnos en la prevención de la enfermedad mediante el uso de agentes anti-angiogénicos que actúen a nivel molecular. El agente ideal sería aquel que pudiendo ser administrado de la forma menos invasiva (colirio o inyección intravítrea única), tuviese el mínimo efecto sobre el desarrollo vascular normal, consiguiese prevenir la neovascularización y todo ello, con la menor toxicidad retiniana posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. *International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999.
2. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110-1118.
3. *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: 1684-1694.
4. *Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Lui JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804-5808.
5. *Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, 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: 1016-1020.