

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I. RETINOPATÍA DEL PREMATURO: CLÍNICA, EXPLORACIÓN Y PROFILAXIS

- A. Introducción
- B. Clasificación
- C. Factores etiológicos
- D. Últimas tendencias en fisiopatología
- E. Exploración
- F. Profilaxis y tratamientos médicos

II. TRATAMIENTO DE LA RPr PREVIO AL DESPRENDIMIENTO RETINIANO. CRIOTERAPIA Y FOTOCOAGULACIÓN

- A. Introducción
- B. Indicaciones
- C. Consideraciones preoperatorias
- D. Metodología de la fotocoagulación
- E. Metodología de la crioterapia
- F. Cuidados postoperatorios
- G. Complicaciones
- H. Indicaciones para el retratamiento
y actitud ante la evolución
desfavorable
- I. Resultados



Jesús Peralta Calvo

*Médico Adjunto del Servicio de Oftalmología
Infantil, Hospital La Paz. Profesor Asociado de la
Universidad Autónoma de Madrid*

I. RETINOPATÍA DEL PREMATURO: CLÍNICA, EXPLORACIÓN Y PROFILAXIS

A. INTRODUCCIÓN

1. Concepto básico: La retinopatía del prematuro (RPr) puede definirse como una vitreoretinopatía fibro (glio) y vasoproliferativa periférica que acontece en recién nacidos inmaduros, generalmente sometidos a oxigenoterapia, y de etiopatogenia actualmente desconocida^{1,2}. La proliferación puede ser epirretiniana o intravítrea, comienza en el extremo periférico de la retina madura del niño y en su evolución puede producir tracción sobre la retina con desplazamiento/ectopia de sus estructuras y desprendimiento de retina, entre otras complicaciones.

Puede compararse, por su clínica y su tratamiento preventivo electivo mediante fotocoagulación retiniana, a la retinopatía diabética proliferativa, que todo médico debe conocer, si bien su curso suele ser **más agresivo**.

Este no es un concepto complicado: la vasculatura inmadura del prematuro recibe una información equivocada antes de terminar su desarrollo, de modo que realiza un crecimiento hipertrófico hacia el interior del ojo, el humor vítreo o la propia retina. La vasculatura anómala posee gran fuerza traccional y puede desprender la retina si evoluciona lo suficiente.

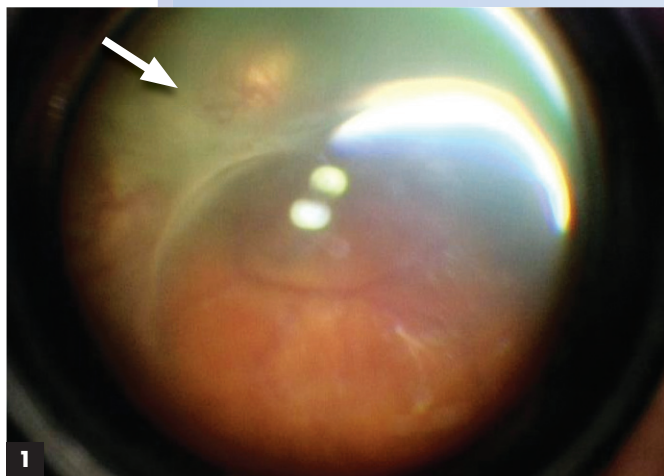


Figura 1: Tejido vaso y fibroproliferativo que parte de papila (ocultándola) y tracciona sobre la retina nasal (flecha).

Bibliografía: **1.** FLYNN JT. *Retinopathy of prematurity*. In Eichenbaum JW, Mamelock A, Mittle RN, Orellana J, eds. *Treatment of retinopathy of prematurity*. Chicago, Mosby-Year Book.1990:81-117. **2.** RECCHIA FM, CAPONE A. *Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity*. Retina 2004;24:283-92.

2. Mínima referencia histórica: Destacaremos los principales hitos en la historia de la RPr. Fue descrita inicialmente por Terry al comienzo de los años 40¹⁻⁶, si bien la consideró como una forma especial de Persistencia de la Vasculatura Fetal (Persistencia e Hiperplasia del Vítreo Primario) en niños pretérmino, como queda reflejado en la bibliografía. En el estudio de la etiología destacan los trabajos de Kinsey en los años 50^{7,8}, que relacionaron RP y oxígeno, dando origen a la primera medida terapéutica contra esta enfermedad: la restric-

ción de la oxigenoterapia en el cuidado neonatal. En los años 80 se propondría una Clasificación Internacional^{9,10}, que ha tenido un gran valor para uniformar criterios y estudios terapéuticos. Entre éstos fue pionero el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la RPr^{11,12}, cuyos resultados definieron una nueva etapa en la prevención del desprendimiento retiniano. Actualmente la crioterapia tiende a ser reemplazada por el láser de diodo¹³⁻¹⁶.

La historia del conocimiento sobre la RPr demuestra como ninguna otra las limitaciones del método científico. A lo largo de 60 años se han imputado decenas de factores como posibles etiologías, sin resultados uniformes y frecuentemente contradictorios. En la actualidad no estamos seguros de prácticamente nada. Toda la fisiopatología de la RPr es hipotética. El tratamiento aplicado actualmente con preferencia, la fotocoagulación con láser de diodo, tiene una base empírica exclusivamente, pero no un fundamento teórico demostrado.

Bibliografía: **1.** TERRY TL. *Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each cristalline lens. Preliminary report.* Am J Ophthalmol 1942;25:203-4. **2.** TERRY TL. *Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis.* Am J Ophthalmol 1942;25:1409-23. **3.** TERRY TL. *Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Report of cases-clinical aspects.* Arch Ophthalmol 1943;29:36-53. **4.** TERRY TL. *Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Etiologic factors.* Arch Ophthalmol 1943;29:54-68. **5.** TERRY TL. *Retrolental fibroplasia in premature infants. Further studies on fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis.* Arch Ophthalmol 1945;33:203-8. **6.** TERRY TL. *Ocular maldevelopment in extremely premature infants: Retrolental fibroplasia. General considerations.* JAMA 1945;128:582-5. **7.** KINSEY VE, HEMPHILL FM. *Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the Cooperative Study of Retrolental Fibroplasia.* Trans Am Acad Ophthalmol 1955;59:15-24. **8.** KINSEY VE. *Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen.* Arch Ophthalmol 1956;56:481-543. **9.** THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. *An international classification of retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 1984;102:1130-4. **10.** THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF THE LATE STAGES OF RETINOPATHY OF PREMATURITY: II. *The classification of retinal detachment.* Arch Ophthalmol 1987;105:906-12. **11.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results.* Arch Ophthalmol 1988;106:471-9. **12.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization.* Arch Ophthalmol 1996;114:417-24. **13.** NOONAN CP, CLARK DI. *Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity.* Br J Ophthalmol 1996;80:278-81. **14.** WHITE JE, REPKA MX. *Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome.* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997; 34:83-87. **15.** NG EYJ, CONNOLLY BP, McNAMARA JA, et al. *A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 1. Visual function and structural outcome.* Ophthalmology 2002;109:928-35. **16.** CONNOLLY BP, NG EYJ, McNAMARA JA, et al. *A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome.* Ophthalmology 2002;109:936-41.

B. CLASIFICACIÓN

En 1984 se publicó la Clasificación Internacional de la RPr¹, que vino a poner cierto orden en el tema y que es la más empleada en la actualidad. En 1987 se publicó una segunda parte de la Clasificación, aplicada al desprendimiento de retina².

Hospital Universitario La Paz
OFTALMOLOGIA INFANTIL

FECHA EXPLORACION _____
 APELLIDOS _____ NOMBRE _____ N.H. _____
 PESO AL NACER _____ PESO ACTUAL _____
 EDAD GESTACIONAL _____ EDAD ACTUAL _____
 DISTRES RRN _____ SEPSIS _____
 DUCTUS AP _____ HEMORRAGIA IC _____
 TRASFUSIONES y ET _____ ENTEROCOLITIS N _____
 FACTORES MATERNOS _____
 TEST DE APGAR _____ APNEAS _____
 02 _____

RIESGO ROP

OD	OI
leve	leve
medio	medio
grave	grave

HORAS

OJO DERECHO

OJO IZQUIERDO

Ora serrata

Ojo Derecho

ZONA III	ZONA II	ZONA I
11-12	12-1	
10-11	1-2	
9-10	2-3	
8-9	3-4	
7-8	4-5	
6-7	5-6	

Ojo Izquierdo

ZONA I	ZONA II	ZONA III
11-12	12-1	
10-11	1-2	
9-10	2-3	
8-9	3-4	
7-8	4-5	
6-7	5-6	

0-No se puede ver oftalmoscópicamente
 1-Línea de demarcación
 2-Cresta
 3-Cresta y proliferación vítrea
 4-4a. DR sin afectación macular
 5-4b. DR con afectación macular

6-5. DR con total túnel abierto
 7-5. DR total con túnel estrecho
 8-5. DR total con túnel indeterminado
 9-AVASCULAR, retina reapiada, no retinopatía por el momento

Se valoran 3 factores:

1. La **localización** de la enfermedad, según 3 zonas concéntricas retinianas, y centradas en la papila (figura 2):

A. La **zona I** es la más interna, tiene un radio de 2 distancias papila-centro de la mácula.

B. La **zona II** es concéntrica a la anterior y externa, abarcando hasta la ora serrata nasal.

C. La **zona III** comprende el creyente de retina temporal periférico a la zona II.

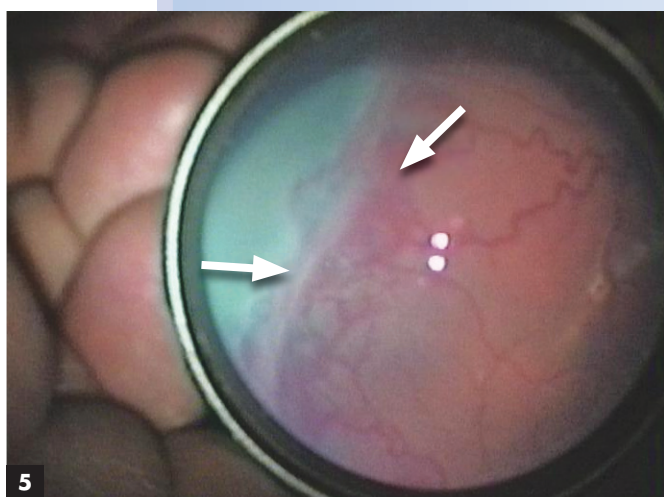
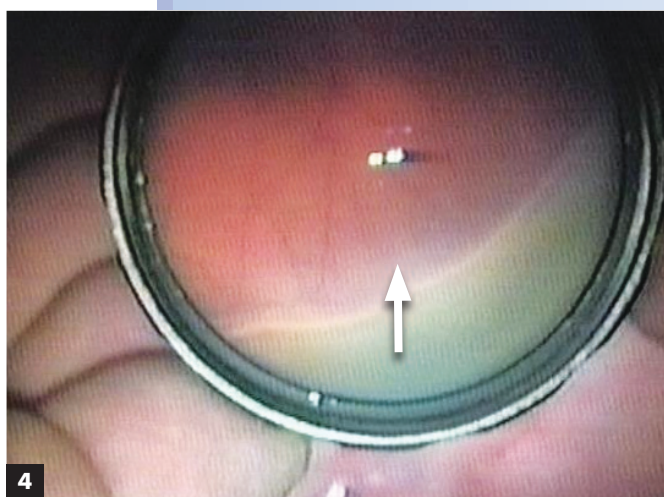
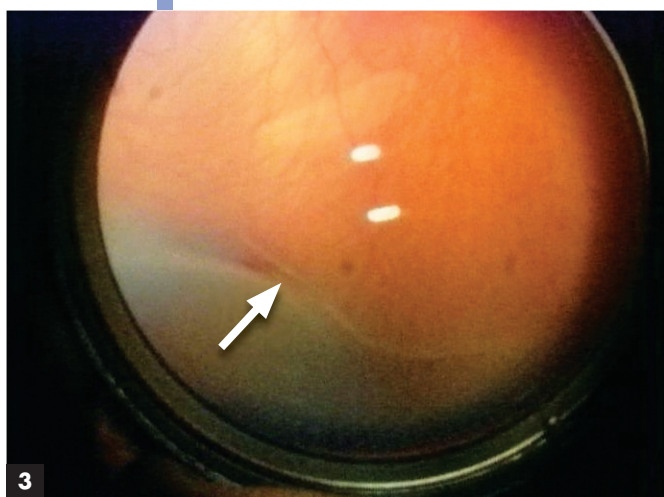
2. La **extensión** de la enfermedad, contabilizada en sectores horarios de retina afecta o, lo que es lo mismo, en grados de circunferencia.

3. El **momento evolutivo** de la enfermedad, según una serie de grados activos (Tabla 1):

A. **Grado 1** de la RPr: Se caracteriza por una **línea de demarcación** (figura 3). Corresponde al engrosamiento de la línea de vanguardia de la vascularización retiniana. La línea se compone de células fusiformes o angioblastos primitivos ("spindle-cells") que han sufrido una hiperplasia.

B. **Grado 2**, denominado **cresta monticular** (figura 4). Corresponde a un engrosamiento de la línea de demarcación, apareciendo una línea fina blanca posterior y otra brillante anterior donde antes se encontraba la línea de demarcación.

Figura 2: Sistema de notación basado en la Clasificación Internacional de la RP.



Todo ello se correlaciona con un incremento de la hiperplasia característica del estadio 1, con proliferación de las células endoteliales en la línea blanca y formación en algunas ocasiones de “shunts” arteriovenosos en esta zona. Los vasos posteriores a la cresta aparecen congestivos.

C. En el **grado 3** se produce una proliferación fibrovascular extrarretiniana (**figura 5**). Esta neovascularización surge del borde más posterior de la cresta (línea blanca), aunque en ocasiones se encuentra en su proximidad.

D. El **grado 4** se caracteriza por el desprendimiento de retina subtotal, bien sin afectación de la fovea (grado 4A, **figura 6**) o bien con afectación de ella (grado 4B, **figura 7**). Según la extensión puede ser segmental, cuando afecta a un pequeño sector de la retina, o bien circunferencial (**figura 6**), cuando alcanza 360°. El mecanismo fundamental del desprendimiento es traccional, pero puede ser exudativo o mixto.

E. En el **grado 5** el desprendimiento es completo (**figuras 8 y 9**), en forma de embudo. Se clasifica según su apertura en la zona anterior y posterior. Los embudos cerrados lo pueden ser, por tanto, en su zona anterior, en la posterior, o bien en toda su longitud.

Figura 3: Grado 1 de RPr (línea de demarcación, flecha). La línea separa la retina inmadura (gris) de la madura y vascularizada. Hasta ella llegan los vasos.

Figura 4: Grado 2 de la RPr. Cresta monticular (flecha), hiperplasia de la línea de demarcación.

Figura 5: Grado 3 de la RPr. Se desarrolla una proliferación fibrovascular desde la cresta monticular (flechas), frecuentemente acompañada de hemorragias vítreas y/o retinianas.

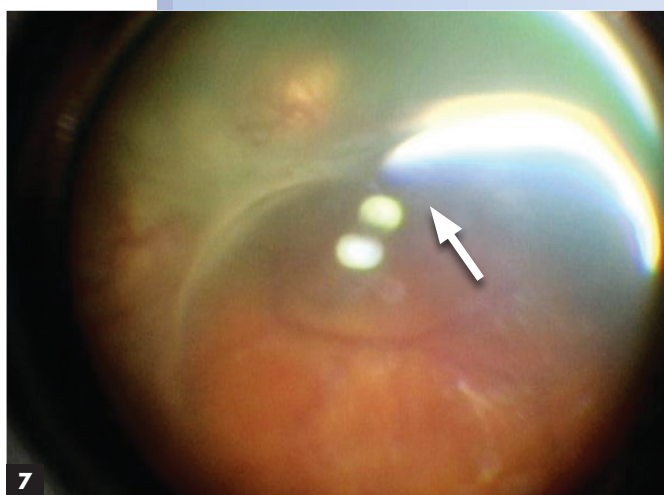
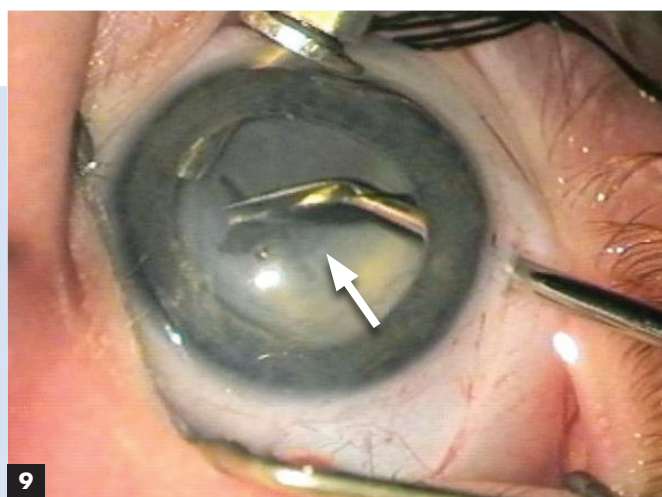
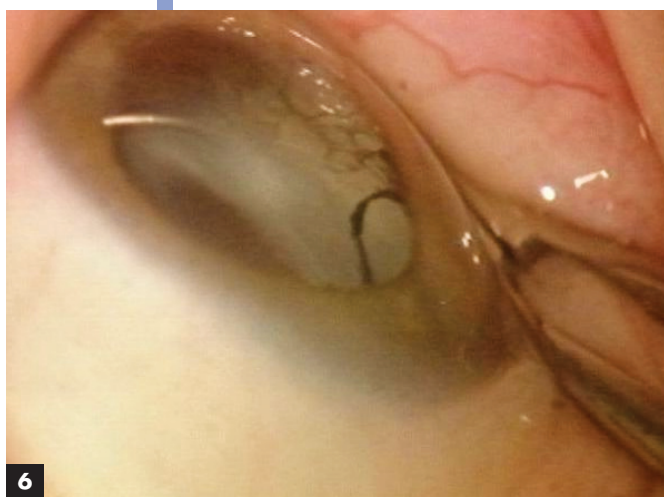


Figura 6: Grado 4A de la RPr; con proliferación vitreoretiniana en la periferia temporal y desprendimiento traccional asociado.

Figura 7: Grado 4B de la RPr; el tejido proliferativo **tracciona** sobre la retina nasal, pero se intuye el desprendimiento de la arcada vascular temporal superior y la fovea no se define ya. La flecha indicaría la zona de desprendimiento central.

Figura 8: Grado 5 de RPr. El desprendimiento retiniano traccional desde la periferia temporal se ha extendido a toda la retina. En una cirugía “a cielo abierto”, tras trepanar y retirar la córnea y el cristalino, se aprecia una retina completamente desprendida (flecha). Tratamos de expandir el embudo retiniano con viscoelástico (asterisco).



Figura 9: Leucocoria en un grado 5. Detrás del cristalino se identifica una membrana (flecha) seccionada parcialmente por la tijera de microcirugía. Se trata del tejido fibrovascular retrolental.

F. Existe un grado aparte, denominado “*enfermedad plus (+)*”, que puede combinarse con cualquiera de los otros. Consiste en una dilatación y tortuosidad de la vasculatura en el polo posterior (**figura 10**). Denota la existencia de un “shunt” arteriovenoso importante, y viene a indicar la presencia de una enfermedad activa y, por tanto, potencialmente peligrosa (confiere gravedad al cuadro).

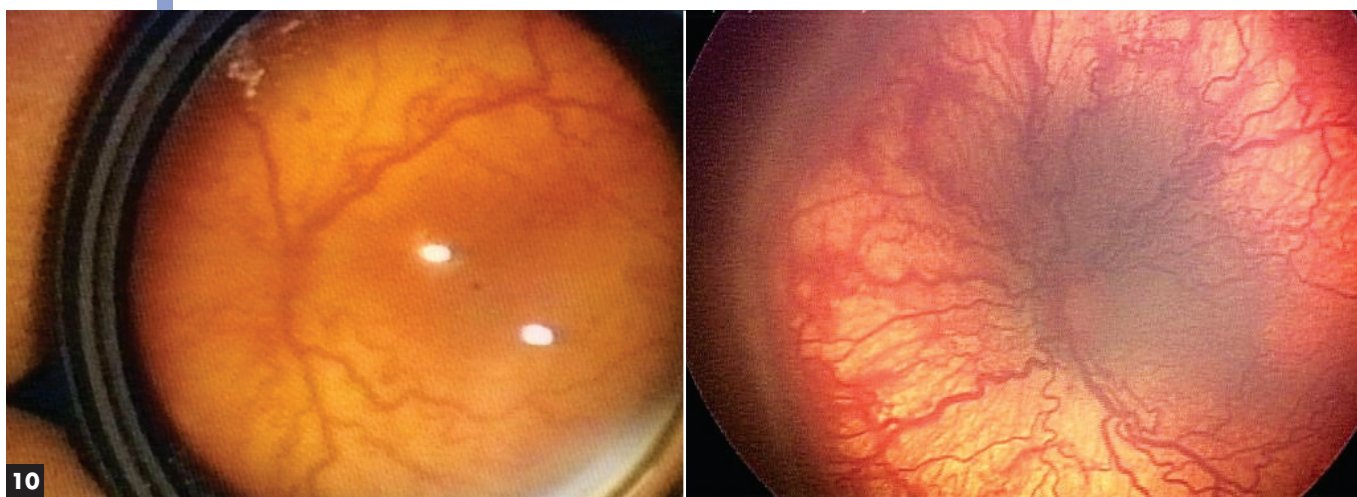


Figura 10: Enfermedad "plus". Dilatación y tortuosidad de los vasos en el polo posterior.

Tabla 1. Grados de la RPr adoptados por la Clasificación Internacional (1984, 1987)

Grado 1: línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular.

Grado 2: cresta monticular, en el mismo lugar (hiperplasia de la línea de demarcación).

Grado 3: proliferación fibrovascular extrarretiniana a partir de la cresta monticular.

Grado 4: desprendimiento retiniano subtotal. A. Sin afectación foveal. B. Con afectación foveal.

Grado 5: desprendimiento retiniano completo con formación de embudo. Se puede subclasificar según la apertura anterior y posterior.

Enfermedad "plus (+)": congestión de los vasos del polo posterior en al menos 2 cuadrantes. Puede darse con todos los anteriores e indica actividad.

Creemos que la Clasificación Internacional ha cumplido y cumple un papel importante en el manejo de la RPr, ya que unificó la metodología y permitió el primer estudio randomizado sobre el tratamiento de esta enfermedad (la crioterapia), siendo actualmente la única de validez universal. No obstante, creemos que puede mejorarse en cuanto a la división en zonas (somos partidarios de dividir la zona II en una anterior y otra posterior, esta última equiparable a la I en lo referente a indicaciones terapéuticas). Por otra parte, la proliferación de la RPr es un continuum, solapándose los 3 primeros grados en ciertas ocasiones, por lo que cabe hablar de un grado 1 severo o 2 inicial, etc. Además, la proliferación en zona I no suele seguir el estadiaje típico, sino que existe proliferación extrarretiniana sin cresta monticular^{3,4}.

Bibliografía: **1.** THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. *An international classification of retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 1984;102:1130-4. **2.** THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF THE LATE STAGES OF RETINOPATHY OF PREMATURITY:II. *The classification of retinal detachment*. Arch Ophthalmol 1987;105:906-12. **3.** RECCHIA FM, CAPONE AJ. *Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity*. Retina 2004;24:283-92. **4.** KATZ X, KYCHENTHAL A, DORTA P. *Zone I retinopathy of prematurity*. JAAPOS 2000;4:373-6.

C. FACTORES ETIOLÓGICOS

La RPr ha dado origen a cientos de artículos y estudios acerca de los factores patogénicos implicados hipotéticamente. Sin embargo no se ha establecido claramente el papel de ninguno de ellos, si bien la oxigenoterapia ha logrado reproducir en cierta medida una retinopatía similar en **modelos experimentales**¹⁻⁴, pero con variantes importantes.

Se estudian a continuación los principales factores etiológicos que han sido implicados en la patogenia de la RPr, con el fin de comprender los intentos realizados por prevenir la enfermedad y tratarla médicamente.

Bibliografía: **1.** BRAFMAN A, METT I, SHAFIR M, et al. *Inhibition of oxygen-induced retinopathy in RTP801-deficient mice*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:3796-805. **2.** Mc COLM JR, CUNNINGHAM S, WADE J, et al. *Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity*. Pediatr Res 2004;55:107-13. **3.** ZHANG W, ITO Y, BERLIN E, et al. *Role of hypoxia during retinal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3119-23. **4.** MADAM A, PENN JSl. *Animal models of oxygen-induced retinopathy*. Front Biosci 2003;8:1030-43.

1. OXIGENOTERAPIA

La primera hipótesis, y la más estudiada, acerca de la etiología de la RPr fue la hiperoxigenación retiniana. Kinsey encontró una asociación entre RPr y duración de la oxigenoterapia^{1,2} en un estudio multicéntrico y controlado realizado durante los años 1953 y siguientes. Lanman publicó por separado los resultados obtenidos en uno de los hospitales participantes, concluyendo que existía una relación entre concentración de oxígeno inspirado e incidencia de RP³. Ello contribuyó a extender la creencia según la cual el oxígeno es *causa única* de la retinopatía y la práctica de reducir la oxigenoterapia para prevenir la RPr, con un grave incremento en la mortalidad neonatal.

A lo largo de los años varios autores describieron un aumento de la incidencia de RPr a pesar de la restricción en la oxigenoterapia⁴⁻⁶. No se ha podido demostrar una correlación directa entre presión arterial de oxígeno (PaO₂) e incidencia de RPr⁷⁻¹¹. Incluso se ha descrito RP en neonatos

a término no sometidos a oxigenoterapia¹²⁻¹⁴. La pulsioximetría aplicada a la RP reflejó, con los primeros aparatos disponibles, que la reducción de la PaO₂ tenía un valor profiláctico sólo en los niños de mayor peso¹⁵.

Sin embargo, basados en los primeros hallazgos clínicos, los investigadores experimentales intentaron correlacionar la oxigenoterapia con la RPr. El mecanismo patogénico del oxígeno se debería a la generación de radicales libres (“oxidantes”), ya que la vitamina E parecía poseer un efecto positivo en la profilaxis de la RPr, y su único efecto conocido es su papel antioxidante^{16,17}. Kretzer^{18,19} elaboró con los radicales libres una elegante teoría, proponiendo que los radicales libres en la retina son capaces de promover la creación de uniones tipo “gap” entre las células fusiformes precursoras de los angioblastos. Estas uniones desencadenarían la secreción de factores angiogénicos y la proliferación fibrovascular.

Según otros investigadores el oxígeno no tiene un papel patogénico en la RPr, sino la isquemia retiniana periférica, que desencadenaría una liberación de factores angiogénicos por parte de esa retina, un clásico en la retinopatía diabética²⁰. De hecho, pronto se desarrolló una línea de investigación que proponía el uso del oxígeno para tratar la neovascularización²¹⁻²³. Esta idea fue retomada recientemente^{24,25}, originando un estudio prospectivo, con resultados favorables aunque poco alentadores^{26,27}.

En la actualidad, con otra vuelta más del péndulo de la oxigenoterapia, vivimos nuevamente una tendencia restrictiva del oxígeno, limitando las saturaciones en sangre al intervalo 86 %-95 %, al publicarse el artículo de Chow²⁸, que lograba reducir con esta metodología la indicación de fotocoagulación al 0 % en 3 años. Sin embargo, hay otros factores que podrían haber influido en el resultado favorable, y la sistemática empleada es sumamente compleja, por lo que es recomendable la prudencia al extender estas nuevas prácticas.

Por lo tanto, el papel del oxígeno en la etiología de la RPr sigue siendo materia de debate. No obstante, se le considera factor necesario, aunque no suficiente, ya que existen factores no dependientes de la oxigenoterapia que juegan un papel permisivo, como veremos.

Bibliografía: 1. KINSEY VE, HEMPHILL FM. *Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the Cooperative Study of Retrolental Fibroplasia*. Trans Am Acad Ophthalmol 1955;59:15-24. 2. KINSEY VE. *Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen*. Arch Ophthalmol 1956;56:481-543. 3. LANMAN JT. *Retrolental fibroplasia and oxygen therapy*. JAMA 1954;155:223-5. 4. DE LEON AS, ELLIOT JW, JONES DB. *The resurgence of retrolental fibroplasia*. Pediatr Clin North Am 1970;17:309-22. 5. MUSHIN AS. *Retinopathy of prematurity: A disease of increasing incidence*. Trans Ophthalmol Soc UK 1974;94:251-7. 6. PHELPS DL. *Retinopathy of prematurity: An estimate of vision loss in the United States-1979*. Pediatrics 1981;67:924-6. 7. ARANDA JV, SWEET AY. *Sustained hyperoxemia without cicatricial retrolental fibroplasia*. Pediatrics 1974;54:434-7. 8. GUNN TR, EASDOWN J, OUTERBRIDGE EW, et al. *Risk factors in retrolental fibroplasia*. Pediatrics 1980;65:1096-100. 9. KINSEY VE, ARNOLD HJ, KALINA RE, et al. *PaO₂ levels and RLF: A report of the cooperative study*. Pediatrics

1973;60:655-67. **10.** ARANDA JV, CLARK TE, MAMIELLO R, et al. *Blood transfusion: Possible potentiating risk factor in retrolental fibroplasia.* *Pediatr Res* 1975;9:633. **11.** BIGLAN AW, BROWN DR, REYNOLDS JD, et al. *The interrelationship of blood oxygen, carbon dioxide and ph level and the production of retrolental fibroplasia.* *Ophthalmology* 1984;91:1504-11. **12.** STEFANI FH, EHALT H. *Non-oxygen induced retinitis proliferans and retinal detachment in full term infants.* *Br J Ophthalmol* 1974;58:490-513. **13.** SCHULMAN J, JAMPOL LM, SCHWARTZ H. *Peripheral proliferative retinopathy without oxygen therapy in a full term infant.* *Am J Ophthalmol* 1980;90:509-14. **14.** KUSHNER BJ, GLOECKNER E. *Retrolental fibroplasia in full term infants without exposure to supplemental oxygen.* *Am J Ophthalmol* 1984;97:148-58. **15.** FLYNN JT, BANCALARI E. *Retinopathy of prematurity: a randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring.* *Ophthalmology* 1987;94:630-7. **16.** HITTNER HM, RUDOLPH AJ, KRETZER FL. *Suppression of severe retinopathy of prematurity with vitamin E supplementation.* *Ophthalmology* 1984;91:12. **17.** HITTNER HM, SPEER ME, RUDOLPH AJ, et al. *Retrolental fibroplasia and vitamin E in preterm infants: Comparison of oral versus intramuscular administration.* *Pediatrics* 1984;73:238-49. **18.** KRETZER FL, MEHTA RS, JOHNSON AT. *Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells.* *Nature* 1984;309:793-5. **19.** KRETZER FL, Mc PHERSON, RUDOLPH AJ, et al. *Pathogenic mechanism of retinopathy of prematurity: A controversial explanation for the efficacy of oral and intramuscular vitamin E supplementation and cryotherapy.* *Bull NY Acad Med* 1985;61:883-900. **20.** MICHAELSON IC. *The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases.* *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-180. **21.** SZEWCZYK TS. *Retrolental fibroplasia and related ocular diseases: Classification, etiology, and prophylaxis.* *Am J Ophthalmol* 1953;36:1336-61. **22.** BEDROSSIAN RH, CARMICHAEL P, RICHTER A. *Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) and oxygen: part I. Clinical study: part II. Further observations on the disease.* *Am J Ophthalmol* 1954;37:78-86. **23.** BEDROSSIAN RH, CARMICHAEL P, RICHTER A. *Effect of oxygen weaning in retrolental fibroplasia.* *Arch Ophthalmol* 1955;53:514-8. **24.** GAYNON MW, STEVENSON DK, SUNSHINE P, et al. *Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity.* *J Perinatol* 1997;17:434-8. **25.** SEIBERTH V, LINDERKAMP O, AKKOYUN-VARDARLI I, JENDRITZA W, VOEGELE C. *Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:S820. **26.** THE STOP-ROP MULTICENTER STUDY GROUP. *Supplemental oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial.I. Primary outcomes.* *Pediatrics* 2000;105:295-310. **27.** GAYNON MW, STEVENSON DK. *What can we learn from STOP-ROP and earlier studies.* *Pediatrics* 2000;105:420-2. **28.** CHOW LC, WRIGHT KW, SOLA A, et al. *Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy in very low birth weight infants?* *Pediatrics* 2003;111:339-45.

2. BAJO PESO/INMADUREZ

Aunque ya Terry en 1945¹ sugirió que la retinopatía del prematuro podía deberse a la inmadurez del niño, sólo en los primeros años 70 se comenzó a relacionar la RPr con el bajo peso, siendo una de las asociaciones más estudiadas²⁻¹¹. El bajo peso parece estar ligado a la inmadurez retiniana de una manera muy directa. Sin embargo, este factor no es una condición suficiente para el desarrollo de la RPr, ya que entonces todos los prematuros desarrollarían la patología.

La inmadurez sería, por tanto, una condición necesaria pero no suficiente para la RPr, tal y como la oxigenoterapia, que debería unirse a otro/s factor/es para desencadenar el proceso.

Bibliografía: 1. TERRY TL. *Ocular maldevelopment in extremely premature infants: Retrolental fibroplasia. General considerations.* JAMA 1945;128:582-5. 2. PHELPS DL. *Vitamin E and RLF in 1982.* Pediatrics 1982; 70:420-5. 3. Mc CORMICK AQ. *RLF: The future.* Can J Ophthalmol 1976;11 (suppl): 13-15. 4. SHOHAT M, REISNER SH, KRIKLER R, et al. *ROP: Incidence and risk factors.* Pediatrics 1983;72:159-63. 5. Mc CORMICK AQ. *Retinopathy of prematurity.* Curr Probl Pediatr 1977;7:3-28. 6. ZAK TA. *Retinopathy of prematurity: An update on retrolental fibroplasia.* NY State J Med 1982;82:1795-6. 7. TASMAN W. *The natural history of active retinopathy of prematurity.* Ophthalmology 1984;91:1499-502. 8. MERRIT JC, KRAYBILL EN. *A five year experience in a tertiary perinatal center.* Ann Ophthalmol 1986;18:65-67. 9. HARDEN AF. *Retinopathy of prematurity-A long term follow-up.* Trans Ophthalmol Soc UK 1986;105:717-9. 10. FLYNN JT, BANCALARI E, BACHINSKI BN, et al. *Retinopathy of prematurity: Diagnosis, severity and natural history.* Ophthalmology 1987;94:620-9. 11. PRENDVILLE A, SCHULENBURG WE. *Clinical factors associated with retinopathy of prematurity.* Arch Dis Child 1988;63:522-7.

3. ILUMINACIÓN RETINIANA

Es la teoría más estudiada en los últimos años, a raíz del trabajo de Glass¹. Estudió prospectivamente el efecto de la exposición a la luz en las unidades de neonatología, encontrando que los niños menores de 1.000 g expuestos a luz más brillante desarrollaron más frecuentemente RPr que los expuestos a una luz más tenue. El mecanismo patogénico sería la generación de radicales libres en la retina. Otros autores no han podido demostrar un daño retiniano en los niños sometidos a una iluminación intensa²⁻³. Otros trabajos no han podido correlacionar intensidad de luz con incidencia de RPr⁴⁻⁶.

Dos estudios multicéntricos recientes encuentran que la reducción de *la iluminación ambiental no tiene efecto en la prevención de la RPr*^{7,8}.

Bibliografía: 1. GLASS P, AVERY GB, SUBRAMANIAN KNS, et al. *Effect of bright light in hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity.* N Engl J Med 1985;313:401-4. 2. DOBSON V, RIGGS LA, SIGNELAND ER. *Electroretinographic determination of dark adaptation functions of children exposed to phototherapy.* J Pediatr 1974;85:25-29. 3. HAMER R, DOBSON V, MAYER M. *Absolute thresholds in human infants exposed to continuous illumination.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1974;25:381-8. 4. HEPNER WR, KRAUS AC, DAVIS ME. *Retrolental fibroplasia and light.* Pediatrics 1949;3:824-8. 5. LOCKE JC, REESE AB. *RLF: The negative role of light, mydriatics and the ophthalmoscope exam in its etiology.* Arch Ophthalmol 1952;48:44-7. 6. ACKERMAN B, SHERWONIT E, WILLIAMS J. *Reduced incidental light exposure: effect on the development of retinopathy of prematurity in low birth weight infants.* Pediatrics 1989;83:958-62. 7. SEIBERTH V, LINDERKAMP O, KNORZ MC, et al. *A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity.* Am J Ophthalmol 1994;118:492-5. 8. REYNOLDS JD, HARDY RJ, KENNEDY KA, et al. *Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity.* N Engl J Med 1998;338:1572-76.

4. OTROS FACTORES (se resumen en la Tabla 2)

Tabla 2. Otros factores implicados en la etiología de la RPr, según los diferentes estudios

Hematológicos: Transfusiones y exanguinotransfusiones¹⁻⁴. Anemia⁵.

Gasométricos: Hipercarbia⁶, hipocarbia⁷; acidosis⁸.

Respiratorios: Enfermedad pulmonar crónica⁸; distrés respiratorio del recién nacido^{9,10}; ventilación mecánica¹¹; episodios apnea^{7,11,12}; anestesia general¹².

Cardiológicos: Ductus arteriosus permeable¹⁰.

Intestinales: Enterocolitis necrotizante¹⁰.

Cerebrales: Hemorragia periventricular^{10,13,14}.

Infecciosos: Septicemia¹¹.

Bibliografía: 1. ARANDA JV, CLARK TE, MAMIELLO R, et al. *Blood transfusion: Possible potentiating risk factor in retrolental fibroplasia*. *Pediatr Res* 1975;9:633-7. 2. BARD H, CORNET A, ORQUIN J, et al. *Retrolental fibroplasia and exchange transfusions*. *Pediatr Res* 1975;9:634-8. 3. SACKS LJ, SCHAFFER DB, ANDAY EK, et al. *Retrolental fibroplasia and blood transfusion in very low birth weight infants*. *Pediatrics* 1981;68:770-4. 4. CLARK C, GIBBS JH, MANIELLO R, et al. *Blood transfusions: a possible risk factor in retrolental fibroplasia*. *Acta Paediatr Scan* 1971;70:535-43. 5. MAJIMA A. *Problems on retinopathy of prematurity: statistical analysis of factors related to occurrence and progression of retinopathy and fundus appearance and ocular functions in prematurely born subjects*. *Jpn J Ophthalmol* 1977;21:404-20. 6. BAUER CR, WIDMAYER SM. *A relationship between PaCO₂ and retrolental fibroplasia (RLF)*. *Pediatr Res* 1981;15:649-50. 7. SHOHAT M, REISNER SH, KRIKLER R, et al. *ROP: Incidence and risk factors*. *Pediatrics* 1983;72:159-63. 8. PRENDVILLE A, SCHULENBURG WE. *Clinical factors associated with retinopathy of prematurity*. *Arch Dis Child* 1988;63:522-7. 9. PUKLIN JE, SIMON RM, EHKRENKRANTZ RA. *Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E during respiratory distress syndrome*. *Ophthalmology* 1982;89:96-103. 10. COTTON RB, STAHLMAN MJ, KOVAR I, et al. *Medical management of small preterm infants with symptomatic ductus arteriosus*. *J Pediatr* 1978;92:467-73. 11. GUNN TR, EASDOWN J, OUTERBRIDGE EW, et al. *Risk factors in retrolental fibroplasia*. *Pediatrics* 1980;65:1096-100. 12. MERRIT JC, KRAYBILL EN. *A five year experience in a tertiary perinatal center*. *Ann Ophthalmol* 1986;18:65-7. 13. PROCIA-NOY RS, GARCIA PRATIS JA, HITTNER HM, et al. *An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birthweight infants*. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:473-7. 14. HUNGERFORD J, STEWART A, HOPE P. *Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage*. *Br J Ophthalmol* 1986;70:463-8.

D. ÚLTIMAS TENDENCIAS EN FISIOPATOLOGÍA

¿Cómo relacionar el papel del oxígeno y otros hipotéticos factores etiológicos sobre la RPr con los conocimientos actuales sobre factores de crecimiento vasculares?

En la actualidad se supone que la RPr es bifásica¹: en la fase I se produce una isquemia retiniana por insuficiente vascularización. En la fase II dicha retina produce factores vasoproliferativos que pueden conducir al desprendimiento retiniano. Los factores que controlan la vascularización pueden ser regulados por el oxígeno (principalmente el “vascular endothelial growth factor”, VEGF) o no (principalmente el “insulin-like growth factor”, IGF-1). Un nivel bajo de IGF-1 en suero es un marcador de RPr en las etapas iniciales postnatales, la fase I². Este factor es necesario para un desarrollo normal de la vasculatura retiniana³, con un efecto permisivo sobre el VEGF⁴. Ello significa que en la fase I la retina necesita IGF-I para así permitir el efecto del VEGF y llegar a una vascularización normal⁵. La lactancia materna aportaría el IGF-1⁵. En la fase II, por el contrario, se trataría de evitar estos factores, ya que se está produciendo una vascularización anómala hacia el vítreo, como queda dicho. Concretamente, la isoforma de VEGF con más relevancia en la RPr parece ser la 164, cuya elevación podría desencadenar el proceso⁶.

Recordemos que estos conocimientos son hipotéticos y precarios. Es muy posible que en breve se contradigan con nuevas teorías que pongan en juego otros factores, conocidos o por conocer.

Bibliografía: **1.** SMITH LE. *Pathogenesis of retinopathy of prematurity*. Semin Neonatol 2003; 8:469-73. **2.** HELLMSTROM A, ENGSTROM 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. **3.** HELLMSTROM A, CARLSSON B, NIKLASSON A, et al. *IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3413-6. **4.** SMITH LE. *Pathogenesis of retinopathy of prematurity*. Growth Horm IGF Res 2004; 14:S140-4. **5.** ENGSTROM E, NIKLASSON A, ALBERTSSON WK, et al. *The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants*. Pediatr Res 2005; 4 (publicación electrónica). **6.** Mc COLM JR, GEISEN P, HARTNETT MEI. *VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP*. Mol Vis 2004; 21:512-20.

E. EXPLORACIÓN

La Academia Americana de Pediatría, la de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo¹ han elaborado un protocolo de exploración para la RPr. Propone que la primera exploración se practique entre la 4ª y la 6ª semana de vida o entre la 31 y 33 semana de edad postconcepcional (el criterio que retrase más la exploración). Los niños que deben ser explorados son:

- Los menores de 1.500 gramos o 28 semanas de edad gestacional al nacimiento.
- Los de peso superior, con inestabilidad clínica, a criterio del pediatra.

Sin embargo, nos parece más útil como guía un meta-análisis² derivado del CRYO-ROP y LIGHT-ROP desarrollados en USA en la década de los 90. Se propone que los niños nacidos con menos de 27 semanas de edad gestacional se revisen a las 31 semanas de edad postconcepcional, y a la 4^a semana de vida a los mayores de 27 semanas. Asimismo, se consideran criterio para interrumpir las exploraciones las siguientes situaciones:

- Vascularización completa (lógico).
- Vascularización en zona III sin RPr previa en zona I o II (se exige seguridad acerca de la zona; en niños de muy bajo peso estaría indicada una exploración confirmatoria).
- No enfermedad “pre-umbral” para la 45 semana de edad postconcepcional (zona I: cualquier grado; zona II: grado 2 “plus” (+) o grado 3).

El resto de exploraciones se pautan según los hallazgos oftalmoscópicos, atendiendo a la localización del cuadro (más central, mayor riesgo)¹ y su severidad (mayor grado, mayor riesgo)¹. Nosotros recomendamos las pautas expuestas en la **Tabla 3**. Si encontramos en la primera exploración una ausencia de vascularización en la retina llegando los vasos a la zona I anterior (mitad periférica) o a la zona III, revisamos al niño cada 2-3 semanas. Si los vasos sólo llegan a la zona II central (mitad posterior) o a la zona I, las revisiones son semanales. Si existe un grado 1 o 2 sin “plus” en zona II o III revisamos cada 2 semanas. Las revisiones se hacen semanales si existe cualquier grado de RPr en zona I o un grado 2+ o 3+ en las otras zonas (es raro el grado 3 en zona III).

Tabla 3. Pautas para revisiones oftalmoscópicas en prematuros (Hospital La Paz)

- Comenzar en la 4^a semana o cuando el niño abandone la Unidad de Cuidados Intensivos si es antes de la 4^a semana.
- Si la retina es avascular, sin RPr detectable:
Si vasos llegan a zona I: revisar cada semana.
zona II posterior: revisar cada semana.
zona II anterior: revisar cada 2-3 semanas.
zona III: revisar cada 2-3 semanas.
- RPr grado 1 o 2 sin plus en zona II anterior o III: cada 2 semanas.
- RPr en zona I o II posterior, o grado > 2 en zona II o III: cada semana.



Figura 11: Explorando al pretérmino.

La midriasis exploratoria se consigue mediante instilación una hora antes del examen de una gota de fenilefrina al 2,5 % y otra de ciclopentolato al 0,5 %, repetidas a los 10 minutos. Estas concentraciones farmacológicas se han considerado tradicionalmente seguras en la práctica neonatológica, en contraposición a los severos efectos secundarios observados con las dosis recomendadas en adultos^{3,4}. En la actualidad estas dosificaciones no parecen seguras completamente⁵⁻⁹, por lo que se han estudiado nuevas concentraciones y combinaciones¹⁰⁻¹², siendo probablemente más recomendables las combinaciones de ciclopentolato 0,25 % + fenilefrina 1 %¹⁰ y la de tropicamida 0,5 % + fenilefrina 2,5 %¹¹.

Con respecto al material exploratorio, es obligatorio el uso del oftalmoscopio binocular indirecto¹, y muy recomendable el empleo de blefarostatos para pretérminos (como el de Corcelle, Moria) e indentadores esclerales, sin especificaciones concretas¹³, todo ello esterilizado para cada caso¹⁴ (figura 11).

No existe acuerdo sobre los medios para evitar el estrés que le supone al prematuro la exploración oftalmoscópica. El anestésico tópico parece no tener efecto^{15,16}, aunque se recomienda su uso^{17,18}. El empleo de una sujeción cuidadosa^{16,19} y sacarosa oral¹⁹ podrían tener un efecto beneficioso, pero no se ha confirmado en otros estudios¹⁸.

En la **tabla 4** reflejamos la metodología empleada rutinariamente en nuestro Servicio. Cada grupo de trabajo, que precisa incluir tanto a oftalmólogos como neonatólogos, debe desarrollar su propio protocolo, con el fin de evitar que existan niños no revisados, con las potenciales consecuencias médicas y legales.

Tabla 4. Metodología para una correcta y segura exploración oftalmoscópica del prematuro, según protocolo de nuestro Servicio

- Midriasis: 1 gota de ciclopentolato al 0,25 % y otra de fenilefrina al 1 % repetidas a los 10 minutos, comenzando una hora antes de la exploración.
- Material para prematuros: blefarostatos para prematuros e indentadores esclerales esterilizados por autoclave. Pueden utilizarse indentadores de adulto, torundas de algodón, o pinzas finas dentadas.
- Se indenta sobre esclera directamente. Se puede usar anestésico tópico.
- OFTALMOSCOPIA BINOCULAR INDIRECTA.
- Intensidad de luz en el oftalmoscopio: la menor que permita una exploración concluyente (evitar fototoxicidad retiniana).
- Disminuir la iluminación ambiental al máximo.
- Ayudante que sujete al niño y humidifique la córnea.
- La conjuntiva puede lacerarse tras la indentación: instilar un antibiótico tópico tras el procedimiento.
- La anotación en impresos especiales preparados para esta patología puede ayudar a cuantificar la gravedad del cuadro y a su seguimiento.

Bibliografía: 1. A JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AND THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. *Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity*. Pediatrics 2001; 108:809-11. 2. REYNOLDS JD, DOBSON V, QUINN GE. *Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity. Natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies*. Arch Ophthalmol 2002;120:1470-6. 3. BAUER CR, TROTTIER MCT, STERN L. *Systemic cyclopentolate (cyclogyl) toxicity in the new born infant*. J Pediatr 1973;82: 501-5. 4. BORROMEO-McGRAIL V, BORDIUK JM, KEITEL H. *Systemic hypertension following ocular administration of 10% phenylephrine in the neonate*. J Pediatr 1973;81:1032-6. 5. LIM DL, BATILANDO M, RAJADURAI VS. *Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity*. J Pediatr Child Health 2003;39:318-20. 6. SARICI SU, YURDAKOK M, UNAL S. *Acute gastric dilatation complicating the use of mydriatics in a preterm newborn*. Pediatr Radiol 2001;31:581-3. 7. BONTHALA S, SPARKS JW, MUSGROVE KH, et al. *Mydriatics slow gastric emptying in preterm infants*. J Pediatr 2000;137:327-30. 8. SHINOMIYA K, KAJIMA M, TAJIKA H, et al. *Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity*. J Med Invest 2003;50:203-6. 9. LEES BJ, CABAL LA. *Increased blood pressure following pupillary dilation with 2.5 % phenylephrine hydrochloride in preterm infants*. Pediatrics 1981;68:231-4. 10. KHOO BK, KOH A, CHEONG P, et al. *Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000;37:15-20. 11. BOLT B, BENZ B, KOERNER F, et al. *A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants: a prospective double-blind study*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992;29:157-

62. **12.** OGUT MS, BOZKURT N, OZEK, et al. *Effects and side effects of mydriatic eyedrops in neonates.* Eur J Ophthalmol 1996;6:192-6. **13.** DHILLON B, WRIGHT E, FLECK BW. *Screening for retinopathy of prematurity: are a lid speculum and scleral indentation necessary?* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1993;30:377-81. **14.** HERED RW. *Use of nonsterile instruments for examination for retinopathy of prematurity in the neonatal intensive care unit.* J Pediatr 2004;145:308-11. **15.** SAUNDERS RA, MILLER KW, HUNT HHL. *Topical anesthesia during infant eye examinations: does it reduce stress?* Ann Ophthalmol 1993;25:436-9. **16.** SLEVIN M, MURPHY JFA, DALY L, et al. *Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting.* Br J Ophthalmol 1997;81:762-4. **17.** RUSH R, RUSH S, NICOLAU J, et al. *Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity.* Retina 2004;24:242-5. **18.** RUSH R, RUSH S, IGHANI F, et al. *The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity.* Retina 2005;25:59-62. **19.** MITCHELL A, STEVENS B, MUNGAN N, et al. *Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity.* Pain Manag Nurs 2004;5:160-8.

F. PROFILAXIS Y TRATAMIENTOS MÉDICOS

1. Oxigenoterapia: como ya se ha mencionado, la oxigenoterapia y su relación con la RPr han conocido etapas completamente contradictorias, aunque la tendencia históricamente más prevalente ha sido la restricción del oxígeno en el cuidado neonatológico. Los defensores de esta praxis tienen actualmente un trabajo de referencia obligada¹, ya comentado en un apartado previo. Para Chow el oxígeno es un medicamento que debe usarse con prudencia, y el neonato pretérmino necesitaría unas saturaciones en sangre similares a las fetales, nunca superiores al 95 %.

En nuestra opinión la metodología de este trabajo es muy complicada, y no creemos sinceramente que se pueda llevar a cabo en una unidad neonatológica de este país. Por otra parte, desde que comenzó la práctica de este tipo de oxigenoterapia en nuestro Centro no ha disminuido la incidencia general de RPr ni la necesidad de fotocoagulación, aunque sí podría haber mejorado la gravedad, entendida como un menor número de casos con RPr en zonas posteriores (actualmente en estudio). Es conveniente situar los estudios en su contexto, intentando relativizar sus resultados comparándolos con otros análisis. En este caso, diremos que a finales de los 90 existió un entusiasmo por incrementar el aporte de oxígeno como tratamiento de la RPr, llegando a sugerir que si los niveles de PaO₂ en el niño determinados por pulsioximetría se mantenían entre el 96 % y el 99 %^{2,3}, se produciría un descenso de la progresión a la enfermedad “umbral”. Dicho efecto tuvo escasa relevancia clínica y un incremento en la morbilidad⁴, pero se supuso que sería aplicable en un futuro⁵. Incluso parecía que los niños con mayores saturaciones de oxígeno evolucionaban mejor⁶. En menos de 1 año la metodología de investigación se invirtió.

Bibliografía: **1.** CHOW LC, WRIGHT KW, SOLA A, et al. *Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy in very low birth weight infants?* Pediatrics 2003;111:339-45. **2.** GAYNON MW, STEVENSON DK, SUNSHINE P, et al. *Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy*

of prematurity. J Perinatol 1997;17:434-8. **3.** SEIBERTH V, LINDERKAMP O, AKKOYUN-VARDARLI I, et al. *Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:S820. **4.** THE STOP-ROP MULTICENTER STUDY GROUP. *Supplemental oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I. Primary outcomes.* Pediatrics 2000;105:295-310. **5.** GAYNON MW, STEVENSON DK. *What can we learn from STOP-ROP and earlier studies.* Pediatrics 2000;105:420-2. **6.** Mc GREGOR ML, BREMER DL, COLE C, et al. *Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation < 94 % in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study.* Pediatrics 2002;110:540-4.

2. Vitamina E: el uso de la vitamina E en la profilaxis de la RPr data ya de los años 50, a raíz de los trabajos de Owens y Owens¹. Sugirieron que la vitamina E, por su acción antioxidante, podría prevenir esta enfermedad que sospechaban causada por el oxígeno. Phelps y Rosenbaum confirmaron en el modelo felino de RPr que la vitamina E podía inhibir la neovascularización vítrea²⁻⁴.

El grupo que más ha destacado en el estudio de la influencia de la vitamina E en la RPr es el de Kretzer⁵⁻⁹, que encontró un efecto beneficioso sobre la severidad de la RPr, dando lugar a su teoría patogénica basada en las células fusiformes (angioblastos primitivos)⁷. Otros autores confirmaron este efecto sobre la severidad¹⁰. Sin embargo, otras publicaciones negaron cualquier efecto de la vitamina E sobre la RPr^{11,12}.

La administración de vitamina E se ha puesto en relación con aumento de la incidencia de enterocolitis necrotizante^{13,14}, sepsis¹⁴ y hemorragia periventricular^{15,16}. Este último efecto se debería a su competición con la vitamina K, imprescindible para la biosíntesis de ciertos factores de la coagulación^{17,18}. Sin embargo, otros estudios no han encontrado incremento de hemorragias en los niños tratados con vitamina E^{19,20}.

En las revisiones más recientes se recomienda el uso de la vitamina E en la profilaxis de los grados más severos de RPr²¹ y se ha sugerido un estudio controlado y randomizado a gran escala que clarifique la situación²².

La vitamina E es otro de los mitos en RPr y ha contado con una defensa incondicional a lo largo de la historia. Dadas las últimas tendencias acerca del conocimiento de la RPr, en las que el estrés oxidativo parece implicado en la liberación de factores pro-angiogénicos, todo esfuerzo encaminado a disminuir la generación de radicales libres sería relevante. Siempre que los efectos secundarios potenciales lo permitan.

Bibliografía: **1.** OWENS WC, OWENS EV. *Retrolental fibroplasia in premature infants: studies on the prophylaxis of the disease.* Am J Ophthalmol 1949; 32:1631-7. **2.** PHELPS DL, ROSENBAUM AL. *The role of tocopherol in oxygen induced retinopathy.* Pediatrics 1977;59:998-1005. **3.** PHELPS DL, ROSENBAUM AL. *Vitamin E in kitten oxygen-induced retinopathy II. Blockage of vitreal neovascularization.* Arch Ophthalmol 1979;97:1522-6. **4.** PHELPS DL, ROSENBAUM AL. *Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten mo-*

del. Pediatrics 1984;73:1-6. **5.** HITTNER HM, RUDOLPH AJ, KRETZER FL. *Suppression of severe retinopathy of prematurity with vitamin E supplementation.* Ophthalmology 1984;91:12-8. **6.** HITTNER HM, SPEER ME, RUDOLPH AJ, et al. *Retrolental fibroplasia and vitamin E in preterm infants: Comparison of oral versus intramuscular administration.* Pediatrics 1984;73:238-49. **7.** KRETZER FL, MEHTA RS, JOHNSON AT. *Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells.* Nature 1984;309:793-5. **8.** KRETZER FL, Mc PHERSON, RUDOLPH AJ, et al. *Pathogenic mechanism of retinopathy of prematurity: A controversial explanation for the efficacy of oral and intramuscular vitamin E supplementation and cryotherapy.* Bull NY Acad Med 1985;61:883-900. **9.** MONACO W, KRETZER F, HITTNER H. *Evidence that vitamin E suppresses the development of grade III retinopathy of prematurity.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;20 (suppl):58-60. **10.** SCHAFER DB, JOHNSON L, QUINN GE. *Vitamin E and retinopathy of prematurity: Follow up at one year.* Ophthalmology 1985; 92:1005-11. **11.** MILNER RA, WATTS JL, PAES B. *RLF in 1500 gram neonates. Part of a randomized clinical trial of the effectiveness of vitamin E.* Retinopathy Prematurity Conference, Washington DC, Dic 1981; 2703-16. **12.** VITAMIN E AND RETINOPATHY OF PREMATURITY. REPORT OF A STUDY FROM THE INSTITUTE OF MEDICINE, DIVISION OF HEALTH SCIENCES POLICY, National Academy Press, Washington DC, Junio, 1986. **13.** SOBEL S, GUERIGIAN J, TROENDLE G. *Vitamin E in retrolental fibroplasia (letter).* N Engl J Med 1982;306:867. **14.** JOHNSON L, BOWEN FW, ABBASI S. *Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500 grams or less.* Pediatrics 1985;75:619-38. **15.** PHELPS DL. *Local and systemic reactions to parenteral administration of vitamin E.* Dev Pharmacol Ther 1981;2:156-71. **16.** PHELPS DL, ROSENBAUM AL, ISENBERG SJ. *Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized, controlled, double masked trial.* Pediatrics 1987;79:489-500. **17.** HELSON L. *The effect of intravenous vitamin E and menadiol sodium diphosphate on vitamin k dependent clotting factors.* Thromb Res 1984;35:11-8. **18.** SHAPIRO AD, JACOBSON LJ, ARMON ME. *Vitamin K deficiency in the newborn infant: Prevalence and perinatal risk factors.* J Pediatr 1986;109:675-80. **19.** SPEER ME, BLIFELD C, RUDOLPH AJ. *Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: Evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration.* Pediatrics 1984;74:1107-12. **20.** SINHA S, DAVIES J, TONER N. *Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular haemorrhage in very preterm babies.* Lancet 1987;1:466-68. **21.** LIU PM, FANG PC, HUANG CB, et al. *Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g.* Am J Perinatol 2005;22:115-20. **22.** RAJU TN, LANGENBERG P, BHUTAH V, et al. *Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials.* J Pediatr 1997;131:844-50.

3. Maduradores pulmonares:

A. Surfactante pulmonar:

El surfactante pulmonar exógeno pretende mejorar las condiciones ventilatorias del prematuro, cuyo surfactante inmaduro no consigue impedir la atelectasia alveolar. Ciertos estudios no han encontrado una disminución de la RPr con el empleo de surfactante¹⁻⁵, sino incluso un incremento de la incidencia⁶ y severidad⁷.

Por el contrario, otros estudios han mostrado un efecto beneficioso, aunque discreto, sobre la severidad de la RPr desarrollada⁸⁻¹³. Los últimos estudios de larga evolución (entre 7 y 9 años) parecen optimistas al respecto¹¹⁻¹³, encontrando una disminución de la incidencia y severidad de la RPr durante la corta era de la terapia con surfactante.

El papel del surfactante en la RPr es un tema controvertido, como se puede apreciar. Nuestra opinión es meramente intuitiva: creemos que si la oxigenación del prematuro mejora desde el inicio, muy posiblemente otros problemas relacionados con la prematuridad se vean también mejorados (probablemente con independencia de la saturación de oxígeno en sangre), incluyendo la RPr.

Bibliografía: 1. RANKIN SJA, TUBMAN TRJ, HALLIDAY HL, et al. *Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants*. Br J Ophthalmol 1992;76:202-4. 2. GERDES J, GERDES M, BEAUMONT E, et al. *Health and neurodevelopmental outcome at 1-year adjusted age 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant*. American Exosurf Neonatal Study Groups I and II. J Pediatr 1995;126:S26-32. 3. KRAYBILL EN, BOSE CL, CORBET AJ, et al. *Double-blind evaluation of developmental and health status to age 2 years of infants weighing 700 to 1350 grams treated prophylactically at birth with a single dose of synthetic surfactant or air placebo*. J Pediatr 1995;126:S33-42. 4. AXER-SIEGEL R, SNIR M, MA'AYAN A, et al. *Retinopathy of prematurity and surfactant treatment*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996;33:171-4. 5. KENNEDY J, TODD DA, WATTS J, et al. *Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 31/2 years pre- and postsurfactant*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997;34:289-92. 6. KIM TI, SOHN J, PI SY, et al. *Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity*. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18:130-4. 7. IKEDA H, KURIYAMA S. *Risk factors for retinopathy of prematurity requiring photocoagulation*. Jpn J Ophthalmol 2004;48:68-71. 8. REPKA MX, HUDAK ML, PARS A CE, et al. *Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1992;99:531-6. 9. WALT H, PARIS-LLADO J, BREART G, et al. *Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized, multicenter trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The French Collaborative Multicentre Study Group*. Acta Paediatr 1995;84: 913-21. 10. PENNEFATHER PM, TIN W, CLARKE MP, et al. *Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment*. Br J Ophthalmol 1996;80:420-4. 11. HUSSAIN N, CLIVE J, BHANDARI V. *Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997*. Pediatrics 1999;104:e26. 12. TERMOTE J, SCHALIJ-DELFOS NE, BROUWERS HA, et al. *New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity?* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000;37:142-8. 13. VERHAGEN AA, VAN DER MEULEN GN, WIERSMA HE, et al. *Respiratory distress syndrome in Curaçao. Conventional versus surfactant treatment*. West Indian Med J 2002;51:68-73.

B. Corticoides prenatales:

A finales de los años 90 dos estudios coincidieron en señalar que la administración de corticoides previos al nacimiento del prematuro se acompaña de una disminución en la incidencia y severidad de la RPr^{1,2}, con las consiguientes expectativas levantadas. La finalidad inicial de este tratamiento es lograr una mayor madurez del surfactante pulmonar para mejorar la ventilación del niño, pero podría asimismo contribuir a la maduración retiniana o a la inhibición de la neovascularización propia de la RPr². Este efecto positivo parece confirmado³. Sin embargo, la administración *postnatal* de corticoides parece directamente relacionada con la severidad de la RPr⁴. Según las últimas actualizaciones en el uso posnatal de corticoides⁵⁻⁸, los riesgos de esta terapia, particularmente los neurológicos, sobrepasan a los potenciales beneficios, por lo que se desaconseja su uso. Incluso se ha correlacionado también corticoterapia posnatal con severidad de la RPr⁷.

Por tanto, la corticoterapia posnatal no parece indicada actualmente en ninguna circunstancia. Sí la antenatal.

Bibliografía: **1.** CONSOLE V, GAGLIARDI L, DE GIORGI A, et al. *Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group.* Acta Biomed Ateneo Parmense 1997;68:s 75-9. **2.** HIGGINS RD, MENDELSON AL, DeFEO MJ, et al. *Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 1998;116:601-5. **3.** SMITH LM, QURESHI N, CHAO CR. *Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation.* J Matern Fetal Med 2000;9:131-5. **4.** HAROON PARUPIA MF, DHANIREDDY R. *Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants.* J Perinatol 2001;21:242-7. **5.** HALLIDAY HL, EHRENKRANZ RA, DOYLE LW. *Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev 2003;1: CD001146. **6.** HALLIDAY HL, EHRENKRANZ RA, DOYLE LW. *Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev 2003;1: CD001144. **7.** HALLIDAY HL, EHRENKRANZ RA, DOYLE LW. *Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev 2003;1: CD001145. **8.** GRIER DG, HALLIDAY HL. *Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia.* Semin Neonatol 2003;8:83-91.

C. Inositol:

El inositol acelera la maduración del surfactante pulmonar y por este motivo se emplea en el tratamiento del niño pretérmino. Sus efectos sobre la RPr parecen ser beneficiosos, disminuyendo su incidencia¹ y severidad², por lo que se ha recomendado un estudio multicéntrico³.

Bibliografía: **1.** HALLMAN M, BRY K, HOPPU K, et al. *Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 1992;326:1233-9. **2.** FRIEDMAN CA, MC VEY J, BORNE MJ, et al. *Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity. A prospective study.* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000;37:79-86. **3.** HOWLETT A, OHLSSON A. *Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev 2003;4: CD000366.

II. TRATAMIENTO DE LA RPr PREVIO AL DESPRENDIMIENTO RETINIANO. CRIOTERAPIA Y FOTOCOAGULACIÓN

A. INTRODUCCIÓN

1. FINALIDAD

Si no es posible prevenir el desarrollo de la RPr, tal como ha quedado demostrado, es necesario tratarla en sus grados iniciales. El tratamiento de los grados iniciales de la RPr tiene como finalidad **prevenir el desprendimiento retiniano** típico de los grados más avanzados (grados 4 y 5), unidos tradicionalmente a un pobre pronóstico visual. Como criterio *universal*, se indica cuando existe una proliferación fibrovascular vitreoretiniana (grado 3) que ha alcanzado una extensión importante, con alta probabilidad de inducir un desprendimiento retiniano. Normalmente se la denomina como *enfermedad “umbral”*, tal como se la define en el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la RPr¹, y comprende la existencia de 5 sectores retinianos de 30° contiguos u 8 acumulativos con un grado 3 “plus” (+) en la zona I o II. Sin embargo, como se verá, *esta indicación está hoy sujeta a revisión*.

El objetivo es la destrucción de la retina periférica inmadura productora de los hipotéticos factores vaso y fibroproliferativos²⁻⁴. Asimismo, la retina queda unida por medio de una cicatriz a la coroides subyacente, con lo que adquiere mayor resistencia al desprendimiento frente a una hipotética tracción sobre ella.

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.** KRETZER FL, Mc PHERSON AR, HITTNER HM. *An interpretation of retinopathy of prematurity in terms of spindle cells. Relationship to vitamin E prophylaxis and cryotherapy*. Albrecht von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986;224:205-14. **3.** BARRITAU D, ARRUTI C, COURTOIS Y. *Is there a ubiquitous growth factor in the eye? Proliferation induced in different cell types by eye-derived growth factors*. Differentiation 1981;18: 29-42. **4.** Mc COLM JR, GEISEN P, HARTNETT MEL. *VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP*. Mol Vis 2004;21:512-20.

2. PRECEDENTES HISTÓRICOS

A. Crioterapia: los primeros trabajos fueron publicados por Payne y Patz¹, si bien la finalidad del tratamiento era la destrucción del tejido proliferativo, criterio que tuvo moderada aceptación²⁻⁴. Paralelamente se formó otra corriente de autores partidarios de destruir la retina avascular y que acabaría imponiéndose⁵⁻¹¹.

Los resultados favorables obtenidos por estos autores en los estadios activos de la RP motivaron un estudio más ambicioso, multicéntrico, randomizado y con un gran número de casos: el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la RPr¹²⁻¹⁷, que ha demostrado la eficacia del tratamiento “umbral” sobre un total de 291 niños incluidos en el protocolo y utilizando la mitad de los ojos como testigo. Recientemente se ha publicado la eficacia del tratamiento frente a la observación a los 15 años tras el reclutamiento¹⁷. Actualmente *sigue siendo la referencia universal con la que se comparan los tratamientos practicados en RPr*.

Bibliografía: **1.** PAYNE JW, PATZ A. *Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972; 76:1234-41. **2.** NAGATA M, YAMAGISHI M, IKEDA S. *Summarized results of the treatment of acute proliferative retinopathy of prematurity during the past 15 years in Tenri Hospital*. Acta Soc Ophthalmol Jpn 1982; 86: 1236-44. **3.** YAMASHITA Y. *Studies on retinopathy of prematurity. III: Cryocautery for retinopathy of prematurity*. Jpn J Clin Ophthalmol 1972;26:385-93. **4.** HINDLE NW. *Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia*. Can J Ophthalmol 1982;17:207-12. **5.** Mc PHERSON A, HITTNER H, KRETZER F. *Current Concepts and Controversies. Retinopathy of Prematurity*. Toronto: BC Decker; 1986;161-78. **6.** KINGHAM JD. *Acute retrolental fibroplasia II. Treatment by cryosurgery*. Arch Ophthalmol 1978;96:2049-53. **7.** HARRIS GS, Mc CORMICK AQ. *The prophylactic treatment of retrolental fibroplasia*. Mod Probl Ophthalmol 1977;18:364-7. **8.** MOUSEL DK. *Cryotherapy for retinopathy of prematurity. A personal retrospective*. Ophthalmology 1985;92:375-8. **9.** BEN SIRA I, NISSENKORN I, WEINBERGER D. *Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1986;93:1423-28. **10.** REISNER SH, AMIR J, SHOHAT M. *Retinopathy of prematurity: incidence and treatment*. Arch Dis Child 1985; 60: 698-701. **11.** TASMAN W. *Management of retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1985;92:995-9. **12.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results*. Arch Ophthalmol 1988;106:471-9. **13.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Three-month outcome*. Arch Ophthalmol 1990;108:195-204. **14.** 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. **15.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization*. Arch Ophthalmol 1996;114:417-24. **16.** QUINN GE, MILLER DL, EVANS JA, et al. *Measurement of Goldmann visual fields in older children who received cryotherapy as infants for threshold retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 1996;114:425-8. **17.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Final results from the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2005;123:311-8.

B. Fotocoagulación: Los primeros investigadores que aplicaron el xenón para el tratamiento de la RPr fueron japoneses¹⁻³, destacando los trabajos de Nagata y su grupo con el arco de xenón. Los esfuerzos iban dirigidos a ocluir la neovascularización periférica cuando ésta existía. Cada autor ofrecía resultados contradictorios⁴. Esta situación, junto al hecho de requerirse una instrumentación sofisticada y ser el tratamiento relativamente complicado por la disposición periférica de los neovasos, ocasionaron que el tratamiento con xenón no ganara adeptos.

A principios de la década de los 90, y conociéndose ya la utilidad de la crioterapia en la RPr tras el Estudio Multicéntrico, volvió a renacer el interés por la fotocoagulación en la RPr⁵⁻⁷. Mediante la aplicación del láser de argón unido al oftalmoscopio binocular indirecto los autores trataron de realizar una ablación de la retina periférica avascular en los casos que serían indicación de tratamiento según el protocolo para la crioterapia. Posteriormente se introdujo el láser de diodo (semiconductores), de gran versatilidad y fácil manejo, comenzando a compararse la fotocoagulación con este tipo de láser frente a la crioterapia⁸⁻¹⁰; la eficacia parecía similar o mayor en la fotocoagulación pero con menos complicaciones. A partir de entonces se multiplicaron los estudios sobre fotocoagulación con láser de diodo en la RPr¹¹⁻¹⁸, constatándose su utilidad. Ha reemplazado progresivamente a la crioterapia como tratamiento de elección en esta patología debido a:

- Su facilidad de aplicación al ser un sistema portátil y adaptable a un oftalmoscopio binocular indirecto.
- El acceso a la RPr posterior es sencillo y no requiere peritomías.
- Las complicaciones son muy infrecuentes y, por lo general, leves.
- Los resultados con la RPr en zona I parecen superiores^{10,11,15}.
- Parece originar menos efectos negativos sobre la agudeza visual¹⁹ y la refracción final (miopía)^{17,18,20}.

Bibliografía: **1.** NAGATA M. *Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia with xenon arc photocoagulation: its indications and limitations.* Jpn J Ophthalmol 1977;21:436-59. **2.** NAGATA M, KOBAYASHI Y, FUKUDA H, et al. *Photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity.* Jpn J Clin Ophthalmol 1968;22:419-27. **3.** NAGATA M, TSURUOKA Y. *Treatment of acute retrolental fibroplasia with xenon arc photocoagulation.* Jpn J Ophthalmol 1972;16:131-43. **4.** UEMURA Y. *Current status of retrolental fibroplasia: Report of the Joint Committee for the Study of Retrolental Fibroplasia in Japan.* Jpn J Ophthalmol 1973;21:366-78. **5.** LANDERS III MB, SEMPLÉ HC, RULEN JR. *Argon laser photocoagulation for advanced retinopathy of prematurity.* Am J Ophthalmol 1990;110:429-30. **6.** Mc NAMARA JA, TASMAN W, BROWN GC, et al. *Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity.* Ophthalmology 1991;98:576-80. **7.** LANDERS III MB, TOTH CA, SEMPLÉ HC, et al. *Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation.* Arch Ophthalmol 1992;110:44-47. **8.** Mc NAMARA JA, TASMAN W, VANDER JF, BROWN GC. *Dio-*

de laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol 1992;110:1714-16. **9.** HUNTER DG, REPKA MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1993;100:238-44. **10.** FLEMING TN, RUNGE PE, CHARLES ST. Diode laser photocoagulation for pre-threshold, posterior retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1992;114:589-92. **11.** CAPONE A JR, DIAZ-ROHENA R, STERNBERG P, et al. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 1993;116:444-50. **12.** GONZÁLEZ VIEJO I, FERRER C, PABLO LE, et al. Tratamiento con láser de diodo en la retinopatía del prematuro. Arch Soc Esp Oftalmol 1994;67:539-46. **13.** PERALTA J, ABELAIRAS J, FONSECA A. Fotocoagulación con láser de diodo en la retinopatía del prematuro “umbral”. St Ophthalmol 1995;XIV:215-19. **14.** O’KEEFE M, BURKE J, ALGAWI K, et al. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1995;79:1012-14. **15.** NOONAN CP, CLARK DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1996;80:278-81. **16.** VANDERS JE, HANDA J, MC NAMARA JA, et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity. A controlled trial. Ophthalmology 1997;104:1731-36. **17.** WHITE JE, REPKA MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997;34:83-7. **18.** CONNOLLY BP, Mc NAMARA 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. **19.** NG EYJ, CONNOLLY BP, McNAMARA JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 1. Visual function and structural outcome. Ophthalmology 2002;109:928-35. **20.** CONNOLLY BP, NG EYJ, McNAMARA JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome. Ophthalmology 2002;109:936-41.

B. INDICACIONES

Actualmente el **criterio internacionalmente aceptado** para la destrucción de la retina periférica avascular en la RPr es el de enfermedad “umbral”, tal como se la define en el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la RPr¹. Consiste en la existencia de 5 sectores retinianos de 30° contiguos u 8 acumulativos con un grado 3 “plus” en la zona I o II. Una vez detectada la indicación, el tratamiento se lleva a cabo en las primeras 72 horas. Este criterio fue arbitrario y se aceptó tras arduas deliberaciones. Se le atribuyó un riesgo de desencadenar un desprendimiento retiniano cifrado en un 50 %. La eficacia de esta aproximación ha sido comentada ya^{2,3}, pero pronto existieron evidencias acerca de su menor efectividad y potencial peligrosidad en el manejo de la RPr de zona I^{4,7}. Para este tipo de RPr varios autores recomendaron un tratamiento “pre-umbral”^{4,8,9}, que se demostró eficaz y carente de complicaciones. Por otra parte, tal como ha sido comentado, el láser de diodo se ha erigido en el tratamiento de elección de esta patología, destacando su seguridad. Se imponía una redefinición de enfermedad “umbral”⁷. De este modo surgió un estudio multicéntrico para el tratamiento precoz de la RPr, el **ETROP**¹⁰, que identificó factores de “alto riesgo” en la RPr “pre-umbral”^{11,12}. Definió una RPr tipo 1 (de alto riesgo), en la que estaría indicado el tratamiento precoz (en menos de 48 horas), y que comprende los siguientes grados:

- Zona I: grados 1, 2 y 3 unidos a enfermedad “plus” o el grado 3 sin “plus”.
- Zona II: grados 2 y 3 unidos a enfermedad “plus”.

Se entiende por enfermedad “plus” la presencia de dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior en, al menos, dos cuadrantes, tomando como referencia una fotografía consensuada. Cada caso se clasifica según el grado evolutivo más alto presente y la zona más central afectada, ya que es frecuente la coexistencia de varios grados en el mismo ojo, y la implicación de ambas zonas (I y II). Siguiendo el protocolo, se redujeron las evoluciones anatómicas desfavorables del 15,6 % al 9 % ($p<0,001$), y las visuales del 19,5 % al 14.5 % ($p=0.01$). Como se ve, la reducción absoluta del riesgo es escasa, y supone un elevado NNT (“number needed to treat”) de ojos que deben ser tratados para observar el beneficio^{13,14}, a la par que existieron numerosos efectos secundarios de tipo sistémico^{12,14}. De hecho, el estudio ha sido ampliamente criticado¹³⁻¹⁶, sugiriéndose una falta de rigor metodológico¹⁵ y un beneficio indiscutible sólo para el grado 3 en zona I^{13,14}. Parece que la indicación de tratamiento en zona II no ha sido aceptada^{16,17}. En definitiva, **el ETROP se considera una referencia clínica relevante para el tratamiento precoz en la zona I**, pero sólo como una justificación científica para el tratamiento precoz de la zona II¹⁶. ***Coincidimos plenamente con esta postura⁹.***

De este modo podríamos esquematizar las indicaciones actuales del tratamiento, según nuestro punto de vista, así:

1. Fotocoagulación:

- Enfermedad “umbral” en zona II anterior.
- Enfermedad “pre-umbral”:
 - RPr “pre-umbral” en zona I o zona II posterior, definida como RPr tipo 1 en el ETROP (cualquier grado con enfermedad “plus” o el grado 3 sin ella).
 - RPr “pre-umbral” en zona II anterior definida como RPr tipo 1 en el ETROP (grados 2 y 3 “plus”: cualquier extensión) en ojo único (anatómica y/o funcionalmente).
 - RPr “pre-umbral” en zona II anterior definida como RPr tipo 1 en el ETROP (grados 2 y 3 “plus”: cualquier extensión) en la que existan dudas acerca del seguimiento posterior del niño o exista petición paterna expresa.

2. Crioterapia: técnica en desuso, no recomendable sistemáticamente en nuestra opinión. Se reservaría para:

- Enfermedad “umbral” en zona II anterior cuando el láser no está disponible y no es viable el traslado del niño a un Centro de referencia que lo posea.

- Enfermedad “umbral” en zona II anterior cuando los medios oculares se encuentran severamente turbios imposibilitando la visión del “spot” del láser sobre la superficie retiniana (en estos casos es también posible la fotocoagulación transescleral, empleando láser de diodo¹⁸).
- Casos fotocoagulados previamente, con progresión a pesar del tratamiento. La finalidad es conseguir una destrucción mayor de la retina avascular, y una retinopexia que evite el desprendimiento.

Por lo tanto, aconsejamos prudencia ante las indicaciones de tratamiento según el ETROP, ya que muchos de los casos de RPr en zona II (particularmente en la mitad anterior) involucionarán o, en caso contrario, se podrán tratar según la indicación “umbral” clásica sin elevar el riesgo, en nuestra experiencia. La zona I requiere un tratamiento “pre-umbral” siguiendo el ETROP. La fotocoagulación con láser de diodo, aplicada correctamente, es altamente efectiva en el manejo de la RPr según nuestra experiencia y siguiendo estas indicaciones (evoluciones anatómicas desfavorables: 5/244 ojos, < 3 %). Pero no es un juguete, y puede originar complicaciones severas, aunque afortunadamente escasas¹⁹.

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. 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. 3. CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Final results from the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2005;123:311-8. 4. FLEMING TN, RUNGE PE, CHARLES ST. *Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol 1992;114:589-92. 5. CAPONE A JR, DIAZ-ROHENA R, STERNBERG P, et al. *Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol 1993; 116: 444-50. 6. STERNBERG P, LÓPEZ PF, LAMBERT M, et al. *Controversies in the management of retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol 1992;113:198-202. 7. TASMAN W: *Threshold retinopathy of prematurity revisited*. Arch Ophthalmol 1992;110:623-4. 8. NOONAN CP, CLARK DI. *Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity*. Br J Ophthalmol 1996;80:278-81. 9. PERALTA CALVO J, ABELAIRAS GÓMEZ J. *Diode laser photocoagulation for zone I pre-threshold retinopathy of prematurity*. Arch Soc Esp Oftalmol 2001;76:19-23. 10. GOOD WV, HARDY RJ. *The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP)*. Ophthalmology 2001;108:1013-4. 11. HARDY RJ, PALMER EA, DOBSON V, et al. *Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2003;121:1697-701. 12. 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*. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-96. 13. Averbukh E. *The evidence supporting the early treatment for type 1 retinopathy of prematurity needs further evaluation*. Arch Ophthalmol 2005;123:406. 14. JALALI S, ESSUMAN VA, THOMAS R. *Clinical application of the revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2005;123:407-8. 15. VANDER JF, McNAMARA JA, TASMAN W, et al. *Revised indications for early treatment of retinopathy of*

prematurity. Arch Ophthalmol 2005;123:406-7. **16.** COATS D, SAUNDERS RL. *The dilemma of exercising clinical judgment in the treatment of retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 2005;123:408-9. **17.** WAGNER rs. *Treating retinopathy of prematurity.* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2005;42:7-10. **18.** SEIBERTH V, LINDERKAMP O, VARDARLI I. *Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 1997;115:1270-5. **19.** LAMBERT SR, CAPONE AJr, CINGLE KA, et al. *Cataract and phthisis bulbi after photoablation for threshold retinopathy of prematurity.* Am J Ophthalmol 2000;129:585-91.

C. CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

1. ANESTESIA

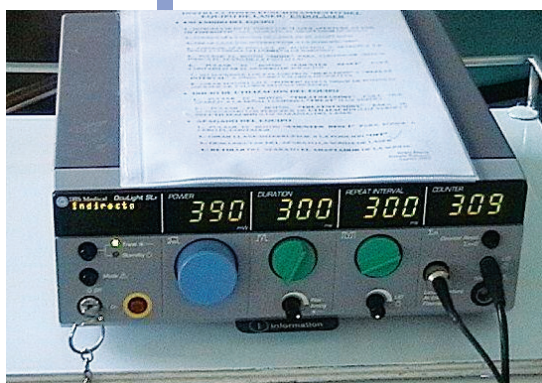
Puede emplearse tanto anestesia general como analgosedación. La anestesia general, como es sabido, implica miolorrelajación con necesidad de asistencia ventilatoria. En ambos casos se utilizan analgésicos mayores y benzodiazepinas inductoras de la hipnosis.

La crioterapia parece especialmente dolorosa, máxime si es necesario realizar peritomías para alcanzar esclera posterior. Asimismo, el impacto con láser de diodo resulta doloroso al prematuro, circunstancia que se comprueba al comenzar el tratamiento con escasa sedación, lo cual suele motivar su irritabilidad y aumento de movilidad. Si el niño se mueve existe un riesgo de impactos accidentales en lugares no deseados. SI NO SE EMPLEA ANESTESIA GENERAL DEBE SUJETARSE AL NIÑO DURANTE TODO EL PROCEDIMIENTO, circunstancia mal tolerada por el niño y el personal auxiliar.

En cualquier caso es necesaria una monitorización cardiorrespiratoria completa con pulsioximetría durante el procedimiento, por el peligro de bradicardias-asistolia y pausas de apnea¹. En nuestro hospital hemos realizado la fotocoagulación con analgosedación en numerosos casos, siendo un procedimiento lento y complicado por los movimientos del niño. Actualmente la realizamos bajo anestesia general en la U.C.I. neonatal (principalmente) o en quirófano. Los propios neonatólogos y anestesiistas prefieren la anestesia general por la seguridad que les ofrece, y nosotros se lo agradecemos.

2. MIDRIASIS

El ciclopentolato y la fenilefrina pueden ocasionar importantes efectos secundarios a los prematuros^{2,3}, por lo que actualmente recomendamos las concentraciones de 0,25 % para el ciclopentolato y de 1 % en la fenilefrina⁴. Se instila una gota de cada compuesto, que se repite a los 10 minutos, aproximadamente una hora antes de la exploración y/o tratamiento.



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. BAUER CR, TROTTIER MCT, STERN L. *Systemic cyclopentolate (cyclogyl) toxicity in the new born infant*. J Pediatr 1973;82: 501-5. 3. BORRAMEO-McGRIL V, BORDIUK JM, KEITEL H. *Systemic hypertension following ocular administration of 10 % phenylephrine in the neonate*. J Pediatr 1973;81:1032-6. 4. KHOO BK, KOH A, CHEONG P, et al. *Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000;37:15-20.

D. METODOLOGÍA DE LA FOTOCOAGULACIÓN

1. INSTRUMENTAL

Se requiere una fuente de láser, que en la mayoría de los grupos de trabajo es un láser de diodo (semiconductores) de GaAlAs, el cual produce una radiación de 813-814 nm (infrarrojo). El sistema se une a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto (**figura 12**). Para visualizar y aplicar el tratamiento se emplean lentes convencionales de oftalmoscopia y se utilizan depresores esclerales convencionales. En los casos en que se aplica de manera transescleral, la fuente se une a una sonda especial de retinopexia.

2. TÉCNICA (Tabla 5)

Seleccionar parámetros iniciales del láser: habitualmente se comienza por 300 mW de potencia y 300 mseg. Se incrementa la potencia si ésta no basta para producir una quemadura blanco-cremosa (ligera-moderada, grado 1-2, **figura 13**).

Nota: El incremento de la potencia debe hacerse fundamentalmente por la presencia de medios turbios (túnica vascularis lenticis persistente) o fondos hipopigmentados.

Figura 12: Sistema de láser de diodo unido a oftalmoscopio binocular indirecto y utilización práctica.



Figura 13: Impactos de láser de diodo en la retina avascular del prematuro.

Figura 14: Morfología de los impactos recientes del láser de diodo.

Figura 15: Morfología de los impactos de láser de diodo transcurridas dos semanas.

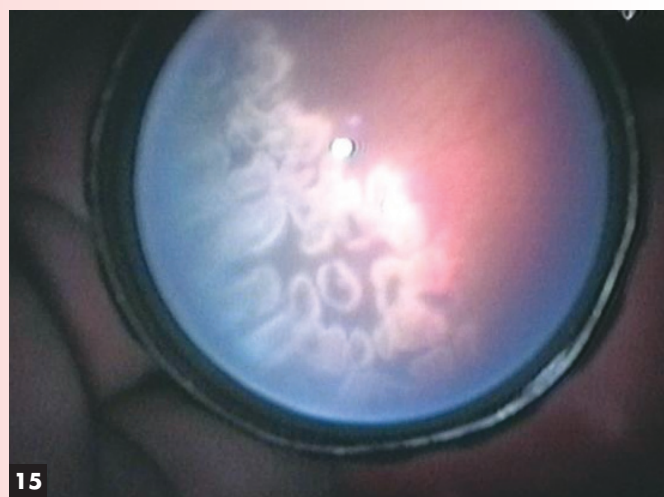
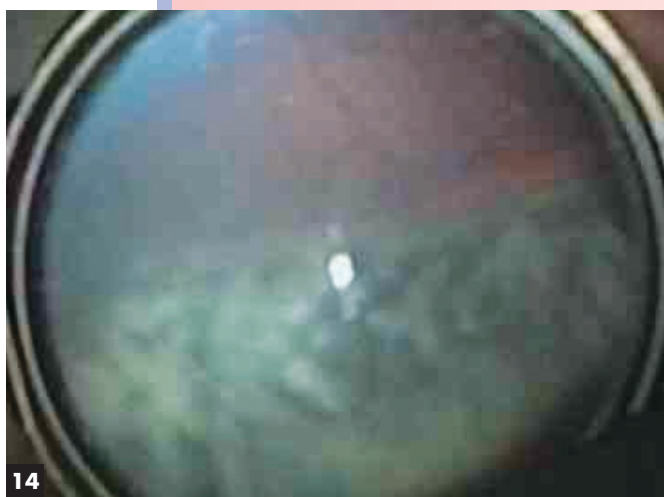


Tabla 5. Metodología de la fotocoagulación con láser de diodo

- Requiere familiarización con la oftalmoscopia indirecta.
- Especificaciones iniciales:
 - 300 mW de potencia
 - 300 mseg de duración
- Objetivo: lesión blanco-cremosa (grado 1-2) en la retina avascular.
- Separación de impactos: 1/4 de impacto (aproximadamente).
- En zona I o II posterior, respetar la retina avascular yuxtapapilar.

- Distancia entre impactos: actualmente, empleamos una técnica cuasi-confluente, con una distancia equivalente a 1/4 de impacto.
- Se trata TODA la retina avascular. Si la RPr está localizada en zona I o II, posterior es prudente no tratar la zona yuxtamacular, por el riesgo de la extensión de la cicatriz a la fovea.

E. METODOLOGÍA DE LA CRIOTERAPIA

Se comenta principalmente como curiosidad histórica, y como recurso metodológico en las escasas indicaciones anteriormente explicitadas.

1. INSTRUMENTAL

- Criodos: no se precisan especiales de tipo pediátrico. Los de retina convencionales pueden emplearse. Cuanto mayor, más rápido el procedimiento.
- Oftalmoscopia binocular indirecta: resulta fundamental para el control adecuado de las crioaplicaciones, si bien a veces se realiza la técnica sin visualización adecuada (“a ciegas”).

2. TÉCNICA

- Tiempo: hasta el blanqueamiento de la retina avascular (3-6 segundos generalmente; variables según aparato y el niño).
- Aguardar a la descongelación antes de retirar el criodo, y hacerlo con suavidad. La esclera de un prematuro puede desgarrarse con facilidad.
- Las aplicaciones deben ser contiguas (**figuras 16 y 17**).
- Criocoagulación de TODA la retina avascular hasta la extrema periferia.
- Puede incluirse o no la cresta (mayor riesgo de hemorragias si se incluye, pero puede destruir la proliferación fibrovascular).
- Si una hemorragia impide la visualización del procedimiento debe interrumpirse y reanudarse cuando se pueda controlar mejor. Si consideramos que el caso es muy agresivo, se puede completar “a ciegas” tomando como referencia crioaplicaciones previas que delimiten la extensión de la retina avascular.

F. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

En los dos tipos de procedimientos existe manipulación conjuntival, por lo que cabe esperar cierta inflamación y pequeñas laceraciones. Se pauta una pomada oftálmica con corticoides y antibiótico cada 6 horas durante 5 días.

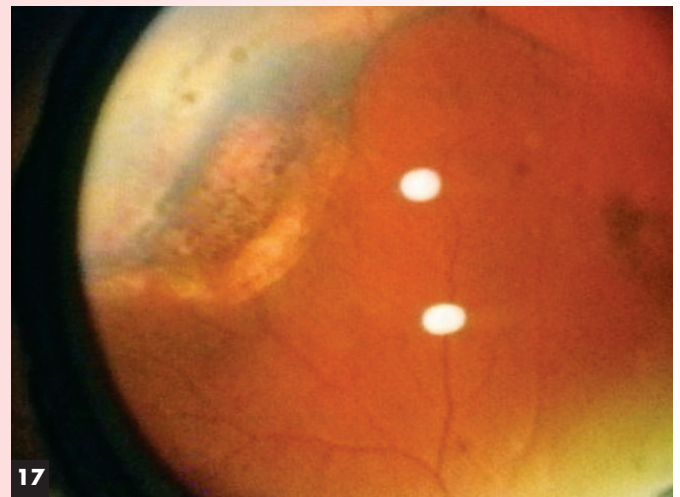
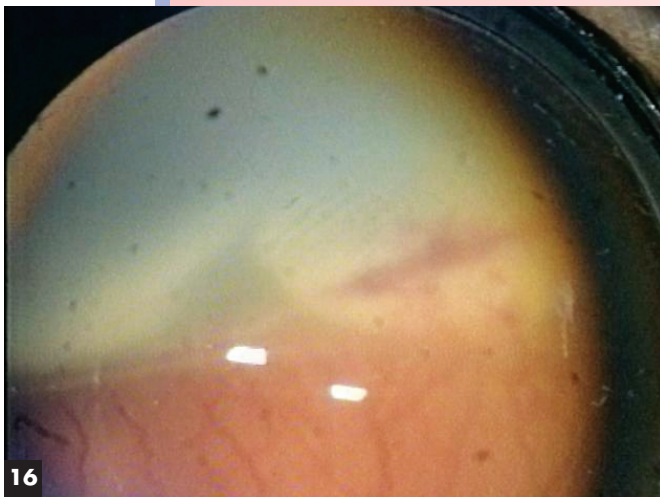


Figura 16: Crioterapia en la RPr. Crioaplicaciones recientes.

Figura 17: Crioterapia en la RPr. Crioaplicaciones de larga data.

Tabla 6. Metodología de la crioterapia en la r

- Tiempo: hasta el blanqueamiento de la retina avascular.
- Las aplicaciones deben ser contiguas.
- Aguardar a la descongelación antes de retirar el criodo.
- Criocoagulación de TODA la retina avascular hasta la extrema periferia. Puede incluirse o no la cresta monticular.
- Si una hemorragia impide la visualización del procedimiento, debe interrumpirse. Aunque... si consideramos que el caso es muy agresivo, se puede completar "a ciegas".

La crioterapia suele producir una quemosis importante, por lo que a veces es necesario añadir una tarsorrafia temporal con sutura de seda de 6/0. Asimismo, para aliviar el espasmo ciliar, se indica generalmente un colirio de ciclopentolato al 0,5 % cada 6-8 horas durante 5 días.

Las revisiones se pautan semanalmente hasta que se objetive una regresión completa de la enfermedad y es prudente continuar esta frecuencia en caso de que se observen alteraciones residuales hasta que se haya estabilizado el aspecto fundoscópico en **dos revisiones consecutivas**. Posteriormente se pautan revisiones mensuales hasta observar una regresión completa. A partir de entonces pueden ser trimestrales. En torno al 4º mes postratamiento se realiza la primera estimación refractométrica y estrabológica.

G. COMPLICACIONES

1. FOTOCOAGULACIÓN

- Potencialmente se pueden producir **quemaduras accidentales** en cualquier zona de la retina. Este riesgo parece importante si se está fotocoagulando en zona I cerca de la mácula y el niño está moviéndose (por insuficiencia de la anestesia o anestesia del personal ayudante).
- Se han descrito **cataratas** visualmente significativas en un número importante de ojos tratados con láser de argón (6 % de la serie de Christiansen)¹. El mecanismo no ha sido clarificado, pero se especula que se debe a la absorción de la energía por una túnica vascularis anterior prominente. Asimismo, se han descrito cataratas visualmente significativas en varios ojos tratados con láser de diodo²⁻⁵. A este respecto, la serie de Lambert³ es la más preocupante, pues presenta 10 ojos que desarrollaron cataratas severas, que una vez intervenidas conllevaron al desprendimiento retiniano y a la phthisis bulbi. La mitad de los ojos fueron tratados con diodo, y también la mitad se encontraba en zona I. El cuadro clínico referido parece compatible con una isquemia ocular severa. Es llamativo el gran número de impactos que recibieron dichos ojos.
- Recientemente se han descrito 5 ojos con **glaucoma de ángulo cerrado** tras fotocoagulación⁶, con respuesta satisfactoria al tratamiento médico y/o quirúrgico.

En cualquier caso es necesario conocer la existencia de estas complicaciones potencialmente severas y como tal presentarlas a los padres en el consentimiento informado necesario para el tratamiento, particularmente si se va a realizar un tratamiento “pre-umbral”.

2. CRIOTERAPIA

- Hemorragias intraoculares: se producen con elevada frecuencia (hasta un 20 % de los casos) y son normalmente retinianas o prerretinianas⁷. No parecen afectar negativamente a la evolución tras el procedimiento.
- Hemorragias conjuntivales-subconjuntivales.
- Quemosis: Puede ser necesaria una tarsorrafia temporal para evitar la lagofthalmía.

Bibliografía: 1. CHISTIANSEN SP, BRADFORD JD. *Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol 1995;119:175-80. 2. CHISTIANSEN SP, BRADFORD JD. *Cataract following diode laser photoablation for retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 1997;115:275-6. 3. LAMBERT SR, CAPONE AJr, CINGLE KA, et al. *Cataract and phthisis bulbi after photoablation for threshold retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol 2000;129:585-91. 4. PAYSSE EA, MILLER A, BRADY McCREERY KM, et al. *Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 2002;109:1662-5. 5. SIMONS BD, WILSON MC, HERTLE RW, et al. *Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1998;35:185-7. 6. TRIGLER L, WEAVER RG Jr, O'NEIL JW, et al. *Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity*. JAAPOS 2005;9:17-21. 7. CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: preliminary results*. Arch Ophthalmol 1988;106:471-9.

H. INDICACIONES PARA EL RETRATAMIENTO Y ACTITUD ANTE LA EVOLUCIÓN DESFAVORABLE

Tradicionalmente se considera en los estudios sobre RPr una evolución desfavorable tras crioterapia¹ o fotocoagulación^{2,3} la presencia de:

- un desprendimiento retiniano afectando mácula, o
- un pliegue retiniano afectando la mácula, o
- una masa-tejido retrolental (que impida ver el polo posterior).

Estos criterios son objetivos, con evidente sustrato anatómico, y facilitan la comparación entre las técnicas. Pero creemos que son insuficientes. No se valora la posibilidad de una ectopia macular como secuela cicatricial, la afectación macular por extensión de las cicatrices, la posibilidad de glaucoma por tejido cicatricial retrolental (glaucoma maligno), una miopía o anisometropía severa o una baja visión por déficit funcional de la retina tras los procedimientos. Los estudios a largo pla-

zo demuestran los **resultados funcionales** obtenidos, que son los verdaderamente trascendentales. Creemos que deben considerarse resultados desfavorables también los arriba expuestos⁴ y que se van objetivando tras varios meses de observación del niño.

¿Pero qué hacer ante la insuficiencia de respuesta al tratamiento y/o la evolución al desprendimiento retiniano inicial, grado 4A?:

- Si no existe una involución adecuada y existen áreas de retina avascular no tratadas (por cualquier motivo: cansancio del cirujano, imposibilidad de visualizar retina, aparatos no funcionando), lo primero es terminar el tratamiento. Esta indicación se suele llevar a cabo tras la segunda revisión semanal cuando existen áreas no tratadas en contigüidad con zonas proliferativas que se mantienen igual o han empeorado, sin resolución de la enfermedad “plus”^{1,2} (**tabla 7**).
- Si la retina avascular ha sido convenientemente tratada, y no se aprecia ningún signo involutivo de la RPr, tenemos varias opciones:
 - Aplicar **crioterapia adicional** si el tratamiento previo fue láser, con el fin de conseguir una mayor destrucción de la retina avascular y una retinopexia más consistente.
 - **Fotocoagular retina vascularizada**, imitando la panfotocoagulación de la retinopatía diabética⁵.
 - **Cerclaje escleral**: parece tener un efecto sobre los estadios 4A iniciales, presumiblemente disminuyendo la isquemia de la retina periférica⁶. El efecto favorable se limitaría a los desprendimientos exudativos^{7,8}.
 - **Vitrectomía con preservación del cristalino (VPC)**: técnica desarrollada por Trese en los inicios de los años 90^{9,10}, ha ofrecido en los últimos años resultados anatómicos^{11,12} y funcionales^{13,14} sorprendentes. Se preconiza actualmente como la intervención de elección en el grado 4¹⁵.

Tabla 7. Indicaciones clásicas de retratamiento en la crioterapia y fotocoagulación

Si en la revisión de los 14 días existe enfermedad “plus” persistente



- desprendimiento retiniano segmentario o
- persistencia/aumento de la proliferación vitreoretiniana

CONTIGUOS CON ÁREAS NO TRATADAS  tratamiento de las áreas

En nuestra opinión, dichos resultados podrían deberse a una cirugía muy precoz, probablemente en grado 3 todavía¹¹. La VPC sería en la vitrectomía lo que el ETROP a la fotocoagulación.

- **Antiangiogénicos:** como uso compasivo, tras informar previamente a los padres acerca de esta posibilidad experimental, empleada con relativo éxito en la degeneración macular asociada a la edad y en la retinopatía diabética proliferativa. Podrían emplearse corticoides intravítreos^{16,17} y los anti-VEGF pegaptanib^{18,19} y ranibizumab²⁰.

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.** HUNTER DG, REPKA MX. *Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1993;100:238-44. **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*. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-96. **4.** HINDLE NW. *Is a "favorable" outcome acceptable?* Arch Ophthalmol 1995;113:697-8. **5.** O'KEEFE M, BURKE J, ALGAWI K, GOGGIN M. *Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity*. Br J Ophthalmol 1995;79:1012-14. **6.** HINZ BJ, DE JUAN E, REPKA MX. *Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1998;105:827-30. **7.** TRESE MT. *Scleral buckling for retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1994;101:23-6. **8.** TRESE MT, DROSTE PJ. *Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1998;105:992-7. **9.** MAGUIRE AM, TRESE MT. *Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants*. Arch Ophthalmol 1992;110:284-6. **10.** MAGUIRE AM, TRESE MT. *Visual results of lens-sparing vitreoretinal surgery in infants*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1993;30:28-32. **11.** CAPONE AJr, TRESE MT. *Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachment*. Ophthalmology 2001;108:2068-70. **12.** HUBBARD GB 3rd, CHERWICK DH, BURIAN G. *Lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 2004;111:2274-7. **13.** PRENNER JL, CAPONE AJr, TRESE MT. *Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachment*. Ophthalmology 2004;111:2271-3. **14.** MOSHFEGUI AA, BANACH MJ, SALAM GA, et al. *Lens-sparing vitrectomy for progressive tractional retinal detachments associated with stage 4A retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2004;122:1816-8. **15.** HARTNETT ME, MAGULURI S, THOMPSON HW, et al. *Comparison of retinal outcomes after scleral buckle or lens-sparing vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity*. Retina 2004;24:753-7. **16.** HAYLER JK, SOFKER A, et al. *Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol 2001;131:468-71. **17.** JONAS JB, KREISSIG I, HUGGER P, et al. *Intravitreal triamcinolone for exudative age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol 2003;87:462-8. **18.** EYETECH STUDY GROUP. *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results*. Ophthalmology 2003;110:879-81. **19.** GRAGLOUDAS ES, ADAMIS AP, CUNNINGHAM ET, et al. *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004;351:2805-16. **20.** HUSAIN D, KIM I, GAUTHIER D, et al. *Safety and efficacy of intravitreal injection of ranibizumab in combination with verteporfin PDT on experimental choroidal neovascularization in the monkey*. Arch Ophthalmol 2005;123:509-16.

I. RESULTADOS

El Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la RPr¹⁻⁵ demostró la eficacia del tratamiento sobre un total de 291 niños incluidos en el protocolo.

La crioterapia disminuyó el riesgo de padecer un desprendimiento retiniano en casi un 50 %, obteniéndose en un 25 % de los ojos tratados una evolución desfavorable al año del procedimiento³. Los resultados a largo plazo demuestran una eficacia mantenida⁵, si bien se sugirió un posible efecto adverso sobre:

- la agudeza visual⁴ que no se sustentó a los 15 años⁵;
- el campo visual^{6,7}, atribuible a la ablación retiniana periférica;
- y la miopización del ojo⁸.

La fotocoagulación se comparó favorablemente con la crioterapia en los primeros estudios randomizados^{9,10}, y los estudios posteriores han arrojado cifras de resultados anatómicos favorables superiores al 85 % en la mayoría de ellos¹¹⁻¹⁴, si bien en algunos se empleaba una estrategia “pre-umbral”^{11,14}. Existe cierta evidencia acerca de una mayor eficacia del láser de diodo aplicado de manera cuasi-confluente (95 %) ¹⁵. La fotocoagulación parece, pues, ser más eficaz que la crioterapia en cuanto a resultados anatómicos, pero además induce menos miopía que la crioterapia¹⁶⁻²⁰ y la agudeza visual final parece superior^{16,17,21}.

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.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Three-month outcome*. Arch Ophthalmol 1990;108:195-204. **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: Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization*. Arch Ophthalmol 1996;114:417-24. **5.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Final results from the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2005;123:311-8. **6.** QUINN GE, MILLER DL, EVANS JA, et al. *Measurement of Goldmann visual fields in older children who received cryotherapy as infants for threshold retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 1996;114:425-8. **7.** CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity: results of Goldmann perimetry at the age of 10 years*. Arch Ophthalmol 2001;119:1120-5. **8.** QUINN GE, DOBSON V, SIATKOWSKI R, et al. *Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of pre-*

maturity trial. Ophthalmology 2001;108:343-7. **9.** Mc NAMARA JA, TASMAN W, VANDER JF, et al. *Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results.* Arch Ophthalmol 1992;110:1714-6. **10.** HUNTER DG, REPKA MX. *Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity.* Ophthalmology 1993;100:238-44. **11.** FLEMING TN, RUNGE PE, CHARLES ST. *Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity.* Am J Ophthalmol 1992;114:589-92. **12.** CAPONE A JR, DIAZ-ROHENA R, STERNBERG P, et al. *Diode-laser photocoagulation for zone1 threshold retinopathy of prematurity.* Am J Ophthalmol 1993;116:444-50. **13.** NOONAN CP, CLARK DI. *Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity.* Br J Ophthalmol 1996;80:278-281. **14.** VANDERS JF, HANDA J, MC NAMARA JA, et al. *Early treatment of posterior retinopathy of prematurity. A controlled trial.* Ophthalmology 1997; 104: 1731-6. **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;107:324-8. **16.** WHITE JE, REPKA MX. *Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome.* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997; 34:83-87. **17.** CONNOLLY BP, Mc NAMARA 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. **18.** KNIGHT-NANAN DM, O'KEEFE M. *Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up.* Br J Ophthalmol 1996;80:998-1001. **19.** LAWS F, LAWS D, CLARK D. *Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity. Refractive outcomes, a longitudinal study.* Br J Ophthalmol 1997;81:2-3. **20.** CONNOLLY BP, NG EYJ, McNAMARA JA, et al. *A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome.* Ophthalmology 2002;109:936-41. **21.** NG EYJ, CONNOLLY BP, McNAMARA JA, et al. *A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 1. Visual function and structural outcome.* Ophthalmology 2002;109:928-35.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero aprovechar esta ocasión para agradecer su colaboración a todos aquellos que me ayudan diariamente en el trabajo con los prematuros en el Hospital Infantil La Paz, especialmente al Dr. Abelairas, mentor, Jefe de Sección y, sin embargo, amigo. Mi reconocimiento al Servicio de Neonatología, dirigido por los doctores Quero, Pérez Rodríguez y Omeñaca. Gracias también a todos (residentes, oftalmólogos, pediatras, enfermeras, auxiliares y padres) quienes han querido aprender algo de nosotros y con su interés y sus preguntas nos han enseñado lo poco que ahora sabemos.
