



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia
Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Tratamiento de la retinopatía del prematuro
con láser de diodo: correlación de la
retinopatía grave y la presencia de
enfermedad plus con factores clínicos de
riesgo predictivo**

TESIS DOCTORAL

María Nieves Martín Begué

DIRECTORES: José García-Arumí, Félix Castillo Salinas

Barcelona, 2010

JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ, Catedrático de Oftalmología de la Universitat Autònoma de Barcelona, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

CERTIFICA:

Que MARÍA NIEVES MARTÍN BEGUÉ, Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología ha trabajado bajo mi dirección, habiendo estudiado personalmente el material del trabajo titulado:

“Tratamiento de la retinopatía del prematuro con láser de diodo: correlación de la retinopatía grave y la presencia de enfermedad plus con factores clínicos de riesgo predictivo”

Estudio que termina en el día de la fecha con todo aprovechamiento, habiéndolo revisado el que suscribe y estando conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral.

Barcelona, 30 de agosto del 2010

FÉLIX CASTILLO SALINAS, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor de Pediatría de la UAB, Jefe de Sección de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

CERTIFICA:

Que MARÍA NIEVES MARTÍN BEGUÉ, Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología, ha trabajado bajo mi dirección, habiendo supervisado personalmente el trabajo efectuado así como la redacción y la presentación del proyecto de Tesis Doctoral titulado:

“Tratamiento de la retinopatía del prematuro con láser de diodo: correlación de la retinopatía grave y la presencia de enfermedad plus con factores clínicos de riesgo predictivo”

Por lo tanto considero que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el tribunal estipulado, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Barcelona, 2 de agosto del 2010

A este mundo pequeño, especial y esperanzador.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. José García-Arumí y Félix Castillo por aceptar la dirección de mi tesis doctoral y poder contar con su experiencia y sus conocimientos.

Al Dr. Juan José Gil-Gibernau, mi maestro, que me introdujo en el apasionante mundo de la oftalmología pediátrica.

A las Dras. Charlotte Wolley-Dod y Silvia Alarcón con las que comparto la templanza en el seguimiento y el tratamiento de los prematuros.

A Daría García, eficiente y profesional, mi soporte constante.

A todos los adjuntos y médicos residentes del Servicio de Neonatología por cumplimentar su base de datos, información imprescindible para elaborar mi tesis. Especial mención a la Dra. Ana Fina por su apoyo y disponibilidad en todo momento.

A la Dra. Carmen Ribes amiga e intérprete de mis dudas.

A Xavier Vidal del Servicio de Farmacología Clínica y Ramón Puig de la Fundació Institut Català de Farmacologia por el soporte estadístico en el diseño de la base de datos así como en todos los cálculos estadísticos que me han permitido realizar esta tesis. Dicha colaboración ha sido un servicio de la Unitat de Suport en Metodologia per a la Investigació Biomèdica (USMIB). Además, les quiero agradecer las incontables horas compartidas, exprimiendo los datos para sacarles el máximo rendimiento.

A mi padre que me inició en el camino de la medicina. A mi madre, por su tesón, su sentido del orden y responsabilidad. A mi hermano, un ser humano envidiable, que está siempre a mi lado.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Abreviaturas.....	9
2. Introducción.....	12
2.1. Patogénesis.....	12
2.2. Factores de riesgo.....	13
2.3. Clasificación.....	15
2.4. Tratamiento.....	21
2.5. Criterios de cribado.....	24
3. Objetivos.....	27
4. Material y métodos.....	29
4.1. Análisis estadístico.....	32
5. Resultados.....	35
5.1. Análisis bivariantes.....	43
5.2. Análisis multivariantes.....	79
5.3. Patología retiniana y su tratamiento.....	83
6. Discusión.....	101
7. Conclusiones.....	126
8. Bibliografía.....	130

1. ABREVIATURAS

1. ABREVIATURAS

Anti-VEGF	inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular
AP-ROP	retinopatía del prematuro agresiva posterior
BLOCK-ROP study	<i>pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity study</i>
CPAP	dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea
CRYO-ROP study	<i>cryotherapy for retinopathy of prematurity study</i>
DBP	displasia broncopulmonar
DR	desprendimiento de retina
DV	distorsión vascular
ECN	enterocolitis necrotizante
EG	edad gestacional
EM	ectopia macular
ET-ROP study	<i>early treatment for retinopathy of prematurity study</i>
F	sexo femenino
FO	fondo de ojo
HCL	historia clínica
HIV	hemorragia intraventricular
IGF	factor de crecimiento insulinoide
IQ	intervención quirúrgica
LIGHT-ROP study	<i>study of light reduction in retinopathy of prematurity</i>
LPV	leucomalacia periventricular
M	sexo masculino
MOSAIC study	<i>the Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Births</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PCA	ductus arterioso permeable
PU-1	retinopatía preumbral tipo 1
REA	reanimación en sala de partos
RN	recién nacido
RNPT	recién nacido pretérmino
ROP	retinopatía del prematuro

S	semana
SDR	síndrome de distrés respiratorio
SEN	sociedad española de neonatología
STOP-ROP study	<i>supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity study</i>
U	retinopatía umbral
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular

2. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una vitreoretinopatía proliferativa periférica que acontece en niños prematuros y que se cree tiene una etiología multifactorial. Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la función visual, pero las formas más graves pueden provocar pérdida de la agudeza visual e incluso ceguera. Actualmente, es la segunda causa de ceguera en la edad pediátrica en países desarrollados.¹

2.1. Patogénesis

La vascularización de la retina se inicia antes de la semana 14 de gestación de una forma centrífuga desde la papila hacia la periferia de la retina. La vascularización de la retina nasal se completa hacia la semana 32 de gestación y la temporal entre la semana 37 y 40 de gestación. En estudios recientes, se ha demostrado que la vascularización de la retina se realiza en dos fases. Una fase precoz, que se denomina **vasculogénesis**, que se inicia antes de la semana 14 de gestación y se completa en la semana 21 de gestación; las células precursoras vasculares de origen mesenquimal salen del nervio óptico y forman las cuatro arcadas vasculares principales en la retina posterior. Este proceso es independiente del “factor de crecimiento endotelial vascular” (VEGF). La fase tardía o de **angiogénesis** es la responsable del aumento de la densidad de los capilares en el polo posterior, de completar los vasos superficiales de la retina periférica, de la formación del plexo profundo y de los capilares peripapilares radiales. En esta fase tardía, los vasos brotan de los ya formados y es un proceso dependiente del VEGF.^{2,3}

La fase de angiogénesis parece estar regulada por al menos dos factores, “el factor de crecimiento endotelial vascular” y “el factor de crecimiento insulinoide” (IGF-1). El VEGF es secretado por los astrocitos de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia fisiológica de la vida intrauterina; mientras que el IGF-1 es principalmente de aporte exógeno desde la placenta y el líquido amniótico, y es un factor independiente del oxígeno. El IGF-1 es permisivo de la acción del VEGF, es decir, si los niveles de IGF-1 están

disminuidos, no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF.⁴

Cuando el niño nace de forma prematura se encuentra en un ambiente hiperóxico respecto al intrauterino, acentuado en muchas ocasiones por el aporte adicional de oxígeno por su inmadurez pulmonar, lo que conlleva un cese en la producción del VEGF, que como se ha comentado se secreta en respuesta a la hipoxia. Por otro lado, los niveles de IGF-1 también estarán disminuidos dado que su aporte era exógeno desde la placenta y el líquido amniótico. Todo ello provoca que se detenga la vascularización de la retina y algunos de los vasos ya formados se obliteren (fase I de la retinopatía del prematuro). Con el paso de las semanas, los diferentes órganos del recién nacido van madurando y serán capaces de sintetizar el IGF-1, y además, al aumentar los requerimientos metabólico de la retina en desarrollo asociado a un aporte vascular comprometido, al haberse detenido la vascularización de la retina, se vuelve a una situación de hipoxia que estimula la producción de VEGF. La presencia de estos factores angiogénicos en el vítreo provocará que se complete la vascularización de la retina de forma diferida pero normal o por el contrario, que dichos factores actúen de forma inadecuada provocando una vascularización anómala (fase II de la retinopatía del prematuro). Es decir, la patogénesis de la ROP es bifásica: una **fase precoz vaso-obliterativa** que se inicia en el momento del nacimiento y finaliza aproximadamente en la 30-32 semana postmenstrual, seguida de una **fase tardía de proliferación neovascular** que se inicia alrededor de la 32-34 semana postmenstrual.^{5,6,7}

2.2. Factores de riesgo

La inmadurez es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la retinopatía del prematuro, existe una relación inversa entre la edad de gestación y el peso al nacimiento, y el riesgo de desarrollar una ROP. Algunos estudios concluyen que sólo la edad gestacional, el peso y la displasia broncopulmonar son factores de riesgo estadísticamente significativos, pero que la retinopatía está más asociada a la edad gestacional que al peso al nacimiento, sin embargo para una edad gestacional determinada tienen mayor

riesgo de desarrollar una retinopatía los de menor peso.⁸ Otros estudios refieren que aunque la inmadurez, el oxígeno y el bajo peso son los factores más constantes, el único factor independiente que influye en la aparición de la retinopatía es el peso al nacimiento.⁹

Campbell¹⁰ fue el primero en sugerir que el suplemento de oxígeno podría ser el causante de la ROP, pero no se ha podido establecer una relación directa entre el nivel arterial de oxígeno y el desarrollo de retinopatía. Además, se ha constatado que se presenta en prematuros que nunca han recibido oxígeno y en aquellos con enfermedad cardíaca cianósica.¹¹ Entre 1940 y 1950 hubo una epidemia de retinopatía del prematuro coincidiendo con un uso indiscriminado del oxígeno con el objetivo de aumentar la supervivencia de los prematuros; como en dos meta-análisis se constató que la restricción de oxígeno se asociaba a una disminución de ROP aunque no la eliminaba completamente, se extrapolaron los resultados y se restringió el oxígeno a valores menores del 40%, con lo cual disminuyeron drásticamente las cegueras debido a la retinopatía del prematuro pero aumentó la mortalidad y la incidencia de parálisis cerebral. La evidencia acumulada demuestra que la restricción de oxígeno disminuye la morbilidad relacionada con la ROP y la enfermedad pulmonar crónica, pero aumenta la mortalidad y los problemas en el neurodesarrollo, por lo que se precisan más estudios para determinar los niveles óptimos de oxígeno, durante las primeras semanas de vida del recién nacido prematuro, que provoquen una menor morbilidad global.³

La exposición a la luz al producir reacciones de oxidación y generar radicales libres en la retina era considerada un factor de riesgo de ROP.¹² Se diseñó un estudio multicéntrico (*LIGHT-ROP study*) para determinar si la reducción en la exposición a la luz de los ojos de los prematuros disminuía la incidencia de ROP y se demostró que no influía, por lo tanto, actualmente no se considera un factor de riesgo.^{13,14}

La anemia es considerada otro posible factor de riesgo al exacerbar la hipoxia retiniana y favorecer su neovascularización anómala, por lo que se debería evitar mediante transfusiones, pero hay estudios que han constatado que el

hematocrito alto y las transfusiones seriadas aumentan el estrés oxidativo y son factores de riesgo de ROP. Es decir, existe controversia sobre como influye la anemia y las transfusiones sanguíneas en el desarrollo de la ROP.^{15,16,17}

Se ha sugerido que la hiperoxia relativa del ambiente extrauterino produciría radicales libres que serían los responsables de producir la lesión endotelial vascular responsable de la ROP.¹⁸ Los enzimas antioxidantes se expresan en altas concentraciones solo al final de la gestación, por ello los prematuros son más vulnerables al estrés oxidativo dado que tienen menor concentración de antioxidantes, existiendo una correlación altamente positiva entre los niveles de antioxidantes en suero y la edad gestacional.¹⁹ Dado que la vitamina E es un antioxidante, se pensó que su administración podría reducir la gravedad de la retinopatía al evitar el daño producido por los radicales libres. Hay estudios que demuestran su utilidad pero se requeriría un estudio multicéntrico para confirmarlo.²⁰

Por todo lo comentado anteriormente, la retinopatía del prematuro se considera una enfermedad multifactorial, siendo la inmadurez el principal factor de riesgo; el oxígeno también juega un papel muy importante y se debería regular su administración de forma muy estricta en la fase I de la ROP buscando un equilibrio entre la morbilidad ocular y la sistémica.

2.3. Clasificación

La clasificación internacional de la ROP ha establecido las bases para definir las características de la retinopatía.^{21,22,23} Cuando se diagnostica una retinopatía en un prematuro se debe indicar la gravedad de la retinopatía (estadio), la extensión en sectores horarios, la localización (zona) y definir las características de los vasos del polo posterior. Con todos estos datos se establece si es necesario tratar o continuar realizando controles seriados del fondo del ojo y la frecuencia de los mismos. Suele ser un cuadro bilateral, a pesar que a veces es asimétrico o incluso unilateral; en el mismo ojo pueden coexistir varios estadios y se nombra por el más grave.

Estadios de la retinopatía

- **Estadio 1.** Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- **Estadio 2.** Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina. (Fig. 1)
- **Estadio 3.** Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo. (Fig. 2)
- **Estadio 4.** Desprendimiento de retina subtotal. El mecanismo fundamental del desprendimiento de retina es traccional.
 - **4 A.** Mácula aplicada
 - **4 B.** Mácula desprendida
- **Estadio 5.** Desprendimiento de retina total. Tiene forma de embudo y se clasifica según la apertura del mismo en la zona anterior y posterior.

Figura 1. Retinopatía del prematuro en estadio 2, se aprecia una cresta que separa la retina avascular (más pálida y sin vasos) de la vascular.

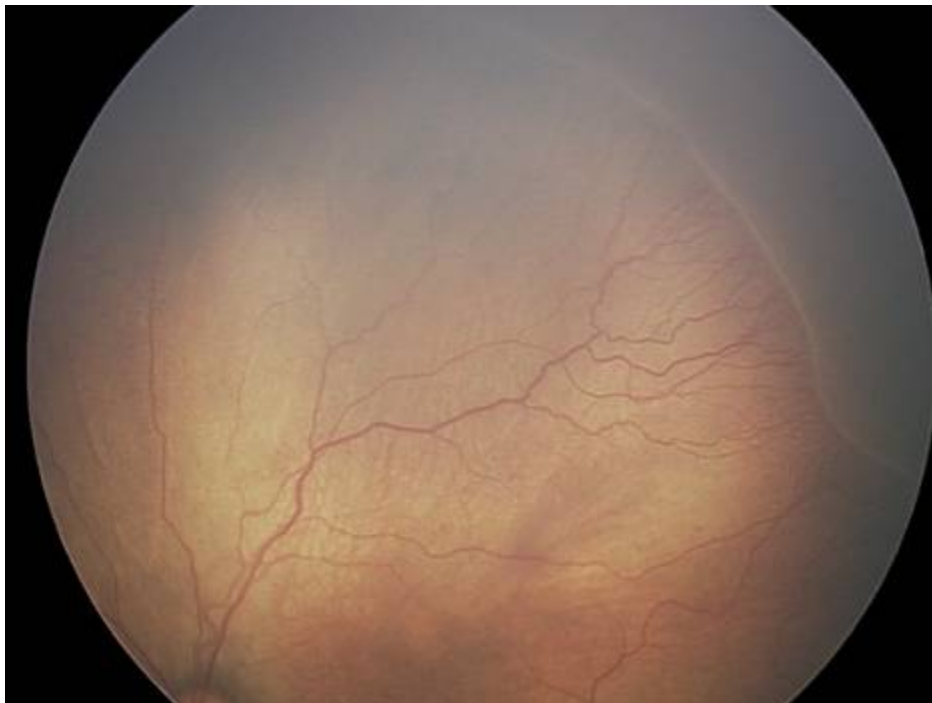


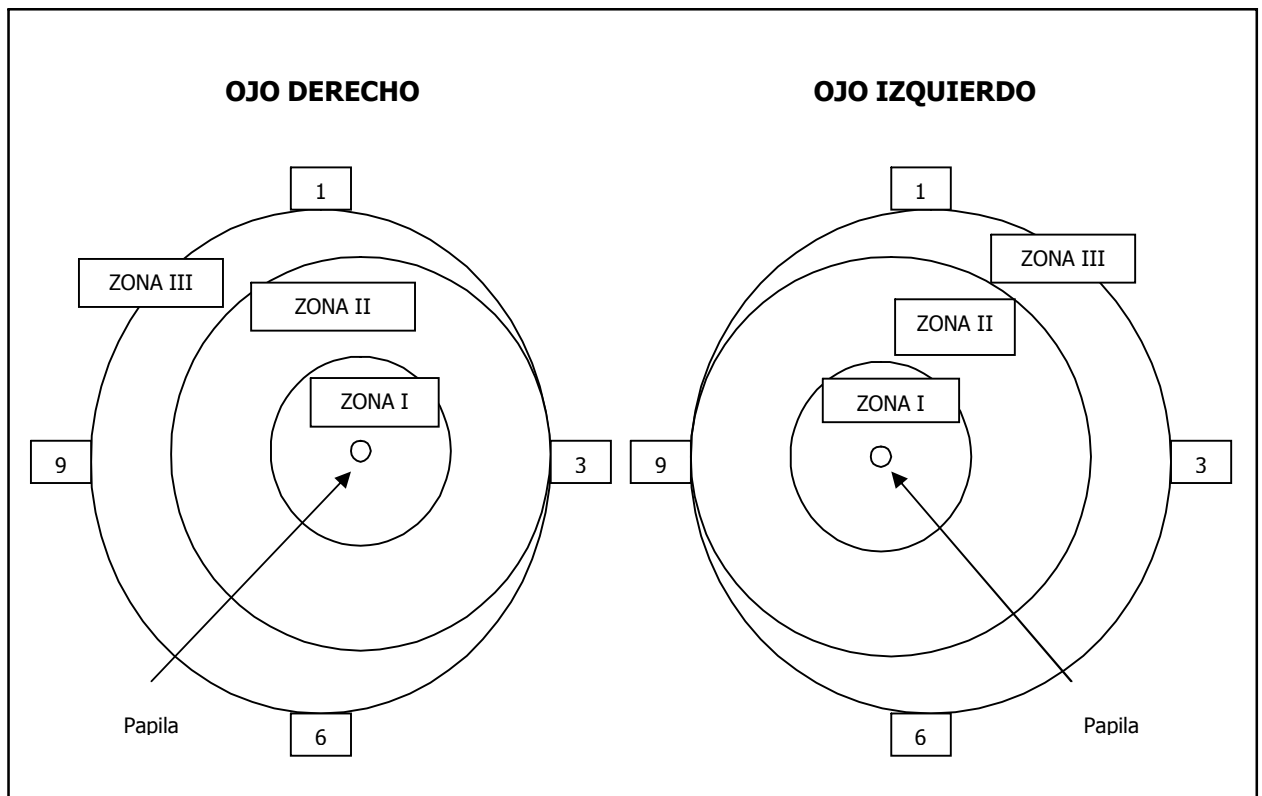
Figura 2. Retinopatía del prematuro en estadio 3, se aprecia una proliferación fibrovascular hacia la cavidad vítrea que se extiende 3-4 horas.



Localización de la retinopatía (Fig. 3)

- **Zona I.** Es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia entre la papila y la fovea.
- **Zona II.** Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
 - **Zona II posterior.** Es el círculo cuyo radio es tres veces la distancia entre el centro de la papila y el centro de la mácula.²⁴
- **Zona III.** El espacio semilunar restante, por fuera de la zona II.

Figura 3. Representación de la retina en sectores horarios y dividida en zonas.



Características de los vasos del polo posterior

- **Enfermedad plus.** Es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior en al menos dos cuadrantes e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía. (Fig. 4)
- **Enfermedad pre-plus.** Indica la presencia de vasos en el polo posterior más tortuosos y dilatados de lo esperado pero sin llegar a las características de enfermedad plus, este concepto se introdujo en la revisión de la clasificación de la ROP.²³ (Fig. 5)

Figura 4. Enfermedad plus en una retinopatía agresiva posterior. Las arterias están tortuosas y las venas, dilatadas en los cuatro cuadrantes.

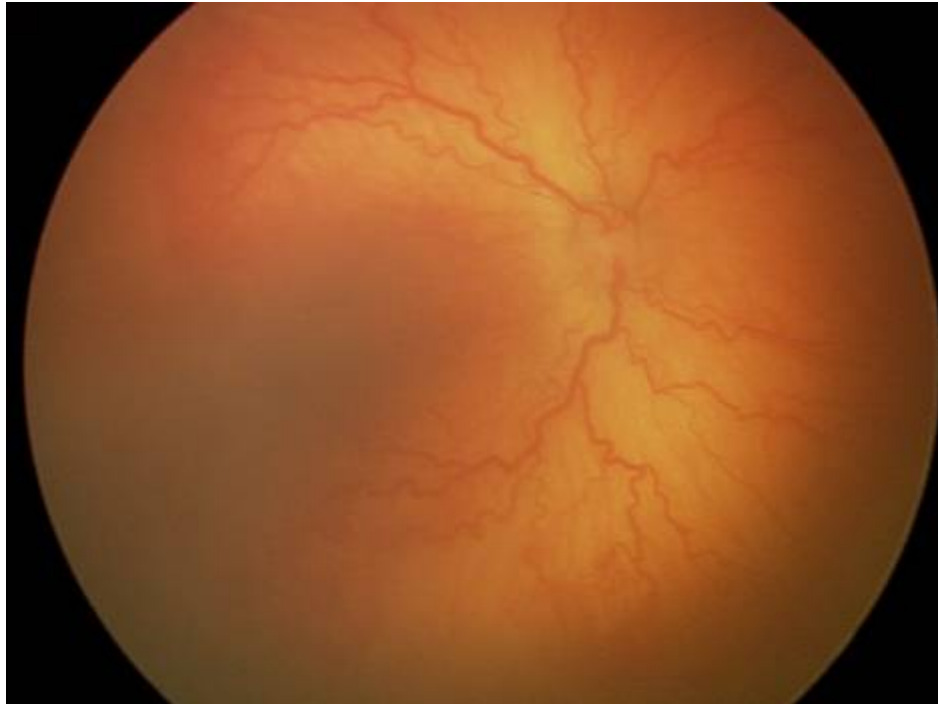


Figura 5. Enfermedad pre-plus. Se observa tortuosidad de las arterias y ligera dilatación de las venas en dos cuadrantes.



La **retinopatía umbral** se define como una retinopatía en estadio 3 en zona I o II, que se extiende al menos cinco sectores horarios continuos u ocho acumulativos y con presencia de enfermedad plus. La **retinopatía preumbral** se clasifica en **tipo 1** (cualquier estadio de retinopatía en zona I con enfermedad plus o retinopatía en estadio 3 en zona I sin enfermedad plus o retinopatía en estadio 2 ó 3 en zona II con enfermedad plus) y en **tipo 2** (retinopatía en estadio 1 ó 2 en zona I sin enfermedad plus o estadio 3 en zona II sin enfermedad plus).

La **retinopatía posterior agresiva** (AP-ROP) es una forma grave de ROP que aparece en la zona I o II posterior y progresa rápidamente a desprendimiento de retina.

Una vez se ha desarrollado la retinopatía, el proceso puede agravarse o detenerse y regresar de forma espontánea. Los estadios 1 y 2 suelen regresar en un 90% de los casos sin dejar secuelas significativas, pero los estadios 3, 4 y 5 son graves y en un alto porcentaje de los casos evolucionan a la ceguera sin tratamiento.

Se considera que una retinopatía regresa cuando se observa que se estabiliza y no se detectan cambios en varias exploraciones, los signos de enfermedad pre-plus/plus disminuyen o desaparecen, los vasos pasan por encima de la línea de demarcación/cresta y se aprecia una sustitución de las características de la ROP activa por tejido cicatricial. Además, la cresta cambia de color rosado a blanco. Estos signos se deben confirmar en al menos dos exploraciones.²³

Tras la fase aguda de la retinopatía pueden aparecer alteraciones residuales tanto en los vasos como en la propia retina. Estos cambios pueden ser alteraciones de la pigmentación de la retina periférica, vasos retinianos tortuosos, pliegues retinianos, ectopia macular e incluso producirse un desprendimiento de retina. El pronóstico visual de los estadios cicatriciales va desde una agudeza visual de la unidad hasta la amaurosis cuando se produce un desprendimiento de retina total.

2.4. Tratamiento

En 1988, el estudio multicéntrico del tratamiento de la ROP con crioterapia (*CRYO-ROP study*) evidenció que cuando la retinopatía progresaba a umbral, la ablación de la retina periférica avascular con crioterapia reducía la incidencia de desprendimiento de retina de un 51% a un 31%,^{25,26} por lo que se estableció que la ROP se debía tratar cuando alcanzaba las características de retinopatía umbral.

En el 2003, el estudio multicéntrico para el tratamiento precoz de la ROP (*ET-ROP study*) constató que si se trataba la retinopatía cuando cumplía criterios de preumbral tipo 1 se obtenían mejores resultados funcionales y anatómicos.²⁷ Por lo tanto, se recomendó tratar la retinopatía preumbral tipo 1 al diagnosticarla sin esperar a que cumpliera criterios umbral. Actualmente, está ampliamente aceptado tratar la retinopatía que aparece en zona I o II posterior de forma precoz, pero existe controversia sobre la ventaja de tratar de la misma forma uno de los subgrupos que se incluyen en preumbral tipo 1 “retinopatía en estadio 2 en zona II con enfermedad plus”, dado que estas retinopatías podrían regresar espontáneamente en un alto porcentaje de los casos y este subgrupo no presentaba grandes diferencias en los resultados funcionales y estructurales tratando precozmente versus en umbral.^{28,29,30}

Actualmente, el tratamiento de elección de la retinopatía del prematuro es la ablación de toda la retina avascular con láser infrarrojo de diodo. Los resultados obtenidos con láser y con crioterapia son superponibles, pero el láser requiere menor manipulación del ojo, es menos traumático, es más fácil de aplicar cuando la retinopatía es posterior y además induce menos miopía.^{31,32,33} Se prefiere utilizar el láser infrarrojo de diodo que aquellos con longitud de onda verde, dado que no se absorbe por la hemoglobina y por ello existe menor riesgo de inducir catarata cuando se aplica en prematuros muy inmaduros que aun presentan una persistencia de la túnica vasculosa lentis.³⁴ No se ha llegado a un consenso completo sobre la aplicación del láser, aunque parece que los mejores resultados se obtienen con impactos aplicados de forma muy confluyente en toda la retina avascular anterior a la cresta.³⁵

Si la fotocoagulación de la retina avascular no es efectiva o se diagnostica al paciente cuando ya existe un desprendimiento de retina (estadio 4 ó 5), una vitrectomía asociada o no a un procedimiento escleral circular es el tratamiento de elección.^{36,37} Actualmente, se aboga por realizar una vitrectomía con preservación del cristalino en estadios precoces de desprendimiento de retina dado que de este modo se evita la progresión a estadio 4B o 5 y se obtienen mejores resultados tanto de reaplicación completa de la retina como desde un punto de vista funcional.³⁸ En el estadio 5, la única opción terapéutica es la vitrectomía asociada a una lensectomía pero el pronóstico visual es desalentador.³⁹

El tratamiento con láser mejora el pronóstico pero no siempre evita la progresión a desprendimiento de retina, por ello se están investigando otras opciones terapéuticas para evitar que los ojos con ROP progresen a estadio umbral. En estudios caso-control se constató que los prematuros que desarrollaban una ROP grave (estadios 3, 4 ó 5) tenían más enfermedades asociadas, mayor requerimiento de oxígeno, menores niveles de oxigenación arterial y más episodios de fluctuación del nivel de oxígeno en sangre. Se diseñó el *STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity) study*, cuya hipótesis de trabajo era que manteniendo saturaciones de oxígeno entre 96-99% se reduciría en un tercio de los niños, en al menos un ojo, la progresión de la ROP preumbral a umbral sin efectos indeseables.⁴⁰ En dicho estudio, se obtuvo que la tasa de conversión de retinopatía preumbral a umbral fue de un 48,5% en el grupo control frente a un 40,9% en el grupo que recibió suplemento de oxígeno, no siendo estos resultados estadísticamente significativos, a diferencia de lo obtenido en dos estudios previos de Gaynon y cols.⁴¹ y Seiberth y cols.⁴² en los cuales los resultados si fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, en el *STOP-ROP study* se evidenció que una vez se desarrolla la retinopatía, el suplemento de oxígeno no empeora la misma y los efectos adversos en el pulmón solo se presentan en los prematuros que sufren una enfermedad pulmonar crónica grave. Por lo tanto, se podría considerar de forma individualizada el suplemento de oxígeno en prematuros con una ROP

preumbral y sin enfermedad pulmonar de base, mientras no se realicen más estudios que confirmen o rechacen la eficacia de dicho tratamiento.^{43,44,45}

Otra opción terapéutica es la inyección intravítrea de un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF). Los anti-VEGF se están utilizando, con buenos resultados, en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad y de la retinopatía diabética proliferativa, dos entidades que como ocurre en la retinopatía del prematuro existe un exceso de VEGF en el vítreo. Existen tres tipos de anti-VEGF comercializados, pero en el tratamiento de la retinopatía del prematuro solo se han publicado resultados inyectando bevacizumab (Avastin[®]) mediante el uso compasivo. No se ha descrito toxicidad retiniana en la administración intraocular de bevacizumab, pero se han publicado algunos casos en que se produjo una contracción de la proliferación fibrovascular tras su inyección.⁴⁶ Por otro lado, se deben considerar las complicaciones inherentes a la inyección intravítrea de cualquier fármaco, endoftalmitis y catarata, aunque son poco frecuentes. Cuando el bevacizumab se administra vía sistémica, se han descrito complicaciones graves como el aumento de episodios tromboembólicos, pero la dosis que se administra de forma intraocular es mucho menor y por ello se presupone un menor riesgo de efectos secundarios sistémicos.⁴⁷

La terapia antiangiogénica intravítrea se está utilizando con resultados alentadores como adyuvante al láser^{48,49} o incluso como tratamiento único.^{24,50,51} Se necesitaría un estudio multicéntrico para establecer cuando realizar la inyección intravítrea, la dosis adecuada y la seguridad sistémica en los prematuros, y por otro lado valorar si se debe considerar como un tratamiento adyuvante al láser o como una opción terapéutica de primera línea. Actualmente, se está realizando un estudio multicéntrico en Estados Unidos, *BLOCK-ROP study (Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity)*, sobre la seguridad y eficacia de la inyección intravítrea de Avastin[®] en el tratamiento de la ROP, pero aun no se conocen los resultados.

Cada vez se está dando más valor a los niveles postnatales de IGF-1, dado que una baja concentración en suero se asocia con un desarrollo posterior de ROP y otras complicaciones sistémicas del prematuro. Así mismo, se ha encontrado una estrecha correlación entre niveles bajos de IGF-1 y la falta de ganancia ponderal postnatal. Por lo que otra vía de investigación sería la posibilidad de actuar sobre el IGF-1 en la fase I de la ROP y por otro lado, detectar los prematuros que desarrollarán una ROP grave basándonos en la ganancia de peso postnatal.^{52,53}

2.5. Protocolo de cribado

La patogénesis de la retinopatía del prematuro no se conoce con exactitud y por lo tanto se desconoce como prevenir totalmente que los niños que nacen de forma prematura desarrollen una retinopatía. Pero disponemos de un tratamiento, la fotocoagulación de la retina avascular, que si se realiza en el momento adecuado consigue modificar la evolución natural de la enfermedad en un alto porcentaje de los casos, obteniéndose buenos resultados anatómicos y funcionales. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de establecer protocolos de cribado en las Unidades de Neonatología para detectar los prematuros con riesgo de desarrollar una retinopatía grave que pueda precisar tratamiento.

Inicialmente estos protocolos eran muy amplios y se estudiaban prácticamente a la totalidad de los prematuros, pero en la actualidad se acota la exploración a aquellos pacientes que verdaderamente tienen riesgo de desarrollar una retinopatía grave, dado que una simple exploración del fondo de ojo produce un estrés importante en este tipo de pacientes (apneas, bradicardias, problemas digestivos, etcétera). Los protocolos de cribado se deben ir revisando y adecuando a las características de la población de cada Unidad de Neonatología. Algunos países, entre los que se encuentran Estados Unidos y el Reino Unido, tienen guías de actuación a nivel nacional. En España, la mayoría de Unidades de Neonatología han establecido sus propios programas de cribado; pero no existe una guía consensuada por neonatólogos, pediatras y oftalmólogos, aunque recientemente se ha publicado unas recomendaciones por

parte de la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología.⁵⁴ En la tabla 1, se exponen diferentes protocolos de cribado.

Tabla 1. Programas de cribado de la retinopatía del prematuro.

	Población a estudiar	Primer control FO
Estados Unidos ⁵⁵	-RN peso <1500 g o EG ≤30 s -RN con peso 1500-2000 g o EG >30 s con curso clínico inestable	31-34 s postmenstrual
Reino Unido ⁵⁶	-RN con peso ≤1500 g o EG ≤31 s	EG <27 s → 30-31 s postmenstrual EG ≥27 s → 4-5 s de vida
España ⁵⁴	-RN peso ≤1500 g o EG ≤32 s -RN con EG >32 s y peso 1500-2000 g con curso clínico inestable	4-5 s de vida
Hospital 12 de Octubre, Madrid ⁵⁷	-RN peso <1251 g o EG ≤30 s -RN con EG >30 s y peso >1250 g graves según criterio del neonatólogo	6 s de vida
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona ⁵⁸	-RN peso <1251 g o EG ≤30 s -RNPT superviviente de una enfermedad neonatal grave o intervenido en el primer mes de vida	EG <28 s → 5 s de vida EG ≥28 s → 4 s de vida

FO: fondo de ojo; RN: recién nacido; EG: edad gestacional; s: semanas; RNPT: recién nacido pretérmino (edad gestacional <37 semanas).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- Estudiar las características de los prematuros que presenta una retinopatía del prematuro que precisa ser tratada en el hospital materno-infantil del Vall d'Hebron, un hospital de tercer nivel y centro de referencia de embarazos de riesgo, desde que disponemos del equipo de láser de diodo adaptado al oftalmoscopio indirecto y podemos realizar dicho tratamiento en nuestro centro.
- Estudiar las posibles diferencias entre los prematuros que desarrollan una retinopatía frente a los que no la presentan en el periodo del estudio.
- Intentar buscar un factor pronóstico que nos ayude a predecir el prematuro que desarrollará una retinopatía grave y/o presencia de enfermedad plus.
- Valorar los resultados anatómicos a los nueve meses de edad postnatal de los ojos tratados con láser.
- Comparar nuestros resultados, como sistema de calidad, respecto a otros centros nacionales e internacionales de países desarrollados.
- Actualizar nuestro protocolo de cribado y de seguimiento.
- Determinar si existen diferencias en cuanto a la frecuencia de la retinopatía y su gravedad antes y después del 2005, cuando se generalizó el uso del CPAP (dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea en un paciente con respiración espontánea) en la reanimación inicial del recién nacido y se modificaron los criterios de tratamiento de la retinopatía del prematuro.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado los recién nacidos prematuros, con edad gestacional menor o igual a 30 semanas y/o peso al nacimiento menor de 1251 gramos, que sobrevivieron más de dos meses. Los pacientes debían haber nacido en el hospital materno-infantil del Vall d'Hebron o haber sido trasladados durante las primeras 24 horas de vida, en el periodo comprendido entre diciembre del 2001 y diciembre del 2007. Se han excluido del estudio todos los pacientes con un seguimiento inferior a 2 meses y aquellos en que ha sido imposible localizar la historia médica.

Solo se incluyen en el estudio los prematuros con edad gestacional menor o igual a 30 semanas y/o peso menor de 1251 gramos al nacimiento dado que ésta es la principal premisa en el protocolo de cribado de la retinopatía del prematuro del hospital materno-infantil del Vall d'Hebron desde junio del 2002.

En este estudio se analizan las variables edad gestacional (según fecha de última regla), peso al nacimiento, prematuro con peso bajo para su edad gestacional, sexo, gestación múltiple, corioamnionitis materna, la puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos después del nacimiento, complicaciones sistémicas asociadas a la prematuridad (síndrome de distrés respiratorio del prematuro, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, anemia significativa, sepsis, ductus arterioso permeable e hipotensión), la administración de corticoides prenatales a la madre, el tipo de reanimación realizado en la sala de partos, necesidad de oxigenoterapia, CPAP y ventilación mecánica, administración de surfactante, necesidad de transfusiones, uso de drogas vasoactivas y la realización de alguna intervención quirúrgica.

Para el análisis de la influencia de la edad gestacional y el peso, se consideró la edad gestacional en semanas agrupada en 3 intervalos (<27, 27-29, >29) en los análisis bivariantes y en 6 intervalos (≤ 25 , 26, 27, 28, 29, ≥ 30) en los análisis multivariantes, y el peso al nacimiento expresado en gramos agrupado

en 5 intervalos (<500, 500-750, 751-1000, 1001-1250, >1250). Al analizar algunas variables, el peso se ha agrupado solo en cuatro grupos (≤ 750 , 751-1000, 1001-1250, >1250) dado que el grupo de <500 gramos solo incluía cuatro pacientes. Recién nacido prematuro con peso bajo para su edad gestacional se define como un recién nacido prematuro cuyo peso al nacer se sitúa por debajo del percentil 10 de su edad gestacional.⁵⁹

La edad postnatal es la edad calculada en semanas a partir de la fecha de nacimiento. La edad postmenstrual es la edad gestacional (duración en semanas de la gestación desde el último periodo menstrual hasta el nacimiento) sumada a la edad postnatal y expresada en semanas.

En el hospital Vall d'Hebron, se administra betametasona a toda gestante con amenaza de parto prematuro antes de la 35 semana de edad gestacional. Se ha considerado que la madre ha recibido corticoides prenatales tanto si ha tomado la dosis completa o incompleta.

El síndrome de distrés respiratorio del prematuro (SDR) se subdivide en función de la gravedad del cuadro: "SDR leve" solo requiere oxígeno, "SDR moderado" requiere CPAP y "SDR grave" requiere intubación. Se ha recogido el número de días de oxígeno e intubación y se han agrupado los datos usando las dos formas de definir la displasia broncopulmonar: la necesidad de oxígeno ≥ 28 días durante la hospitalización y por otro lado, la necesidad de oxígeno en la semana 36 postmenstrual habiendo recibido oxígeno ≥ 28 días.⁶⁰ El diagnóstico de hemorragia intraventricular (HIV) se realizó por los hallazgos ecográficos y se clasifica según la gravedad de la hemorragia: grado I o hemorragia sub-ependimaria, grado II o extensión intraventricular sin hidrocefalia, grado III o hemorragia intraventricular con hidrocefalia y grado IV o hemorragia intraparenquimatosa con o sin hidrocefalia. Se considera anemia significativa aquella anemia que precisa transfusiones sanguíneas. El diagnóstico de sepsis se establece cuando existe una clínica compatible acompañada de un hemocultivo positivo. Solo se considera el diagnóstico de ductus arterioso permeable, cuando este precisa de tratamiento médico o quirúrgico para su cierre. La reanimación en sala de partos se ha clasificado

según la necesidad de: oxígeno, mascarilla, intubación, masaje cardiaco, cateterización y medicación.

Las diferentes variables valoradas en la madre y en el recién nacido se han relacionado con el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la misma (retinopatía en estadio 3, 4 ó 5) y la presencia de enfermedad plus. La gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus se han estudiado, de forma independiente, como hallazgos de un pronóstico desfavorable de la patología retiniana. Actualmente, la presencia de enfermedad plus es la principal indicación de tratamiento, mientras que el estadio y la zona donde acontece la retinopatía han pasado a un segundo plano, pero en la literatura la retinopatía grave (estadio ≥ 3) es el parámetro más estudiado como indicador de morbilidad ocular.

En los pacientes que desarrollan una retinopatía se recoge el estadio de la retinopatía, la zona de la retina donde se desarrolla y las características de los vasos del polo posterior (presencia de enfermedad plus o pre-plus). También, se anota la edad postnatal y postmenstrual a la que aparece la retinopatía en sus diferentes estadios, momento en que se inicia la regresión espontánea de la misma y cuando se realiza el tratamiento con láser. En los pacientes que requieren ser tratados, se especifica si la retinopatía cumplía las características de umbral, preumbral tipo 1 ó 2 en el momento de indicar el láser, las semanas que transcurren entre la aplicación del láser y la desaparición de la enfermedad plus y el resultado anatómico a los nueve meses de edad postnatal. Para el estudio del resultado anatómico se ha valorado la existencia de ectopia macular y distorsión del árbol vascular, subdivididas en leve, moderada y grave según el grado de alteración. Además se ha recogido si existía un pliegue retiniano con afectación de la mácula, desprendimiento de retina localizado o total y opacidad retrolental. Se ha considerado un resultado anatómico anormal si cualquiera de estas alteraciones se observaba en la exploración del fondo de ojo. Por otro lado, se ha subdividido el resultado anatómico anormal en leve (ectopia macular leve y/o distorsión del árbol vascular leve o moderada) y no leve, donde se incluyen todos los otros supuestos.

El examen retiniano se hace en la sala de hospitalización de la Unidad de Neonatología, con oftalmoscopio binocular indirecto tras dilatar las pupilas con colirio ciclopléjico al 0,5% y colirio fenilefrina al 2,5% (1 gota cada 30 minutos, 3 veces). No se utiliza blefarostato ni se indenta la esclera de forma sistemática, por lo que no se pueden diagnosticar las retinopatías que aparecen en la zona III. Las lesiones se registran siguiendo la clasificación internacional y se localizan por extensiones horarias y zonas. El campo de visión que ofrece la lente de 25 D o 28 D, nos permite estimar la extensión de la zona I, colocando un borde del campo en la margen nasal (o temporal) de la papila y el otro borde representa el límite temporal (o nasal) de dicha zona.

La primera exploración del fondo de ojo se realiza a la cuarta semana de vida en los pacientes con edad gestacional mayor o igual a 28 semanas y a la quinta semana a los de menos de 28 semanas y posteriormente cada 2-3 semanas hasta que la retina completa su vascularización. Los niños que desarrollan una retinopatía se controlan cada semana hasta que se observan signos de regresión o hasta que la retinopatía progresa a estadio preumbral tipo 1 o umbral y requieren ser tratados con láser. Se fotocoagula toda la retina avascular anterior a la cresta de forma confluyente utilizando un láser de diodo de 810 nm (*Iridex OcuLight SLx infrared laser*); dicho tratamiento se realiza en quirófano dentro de las 72 horas siguientes a su indicación. Se plantea una nueva sesión de láser si persiste enfermedad plus sin signos de regresión de la retinopatía transcurridas 2-3 semanas del primer tratamiento, siempre y cuando se constate que la fotocoagulación previa ha sido incompleta. En nuestro centro, se dispone del láser de diodo desde enero del 2002, previamente los pacientes que desarrollaban una retinopatía umbral se trasladaban al Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, donde se realizaba la fotocoagulación con láser y posteriormente, el paciente era de nuevo remitido a nuestro centro.

4.1. Análisis estadístico

Los resultados descriptivos de las variables continuas se expresan indicando la media, desviación típica y valores mínimo y máximo si los valores de la variable estudiada siguen una distribución normal, y mediante la mediana y valores

mínimo y máximo si su distribución no es normal. Las variables categóricas se describen mediante porcentajes.

Las comparaciones de las variables cuantitativas en función de variables categóricas se realizaron mediante la prueba de t-test si la variable continua seguía una distribución normal y con la prueba de Mann-Whitney en caso contrario.

Las pruebas de asociación entre variables categóricas se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado. Si se daban las condiciones se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Para el análisis multivariable se utilizaron modelos de regresión logística. Se desarrollaron modelos utilizando como variable dependiente la presencia o no de retinopatía, retinopatía grave y enfermedad plus. Como variables independientes se exploraron aquellas que a juicio del investigador podían estar plausiblemente asociadas a las variables dependientes, además de aquellas que habían mostrado una significación estadística en los análisis bivariados. Se optó por modelos parsimoniosos, es decir, por mantener en el modelo únicamente aquellas variables que mostraran globalmente significación estadística. Se presenta también la bondad de clasificación de los modelos para estimar la sensibilidad y especificidad predictiva de los mismos.

Para todas las pruebas de comparación y asociación el valor de significación estadística se situó en 0,05.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico PASW Statistics 17.0.3 (SPSS, Inc., 2009, Chicago, IL, www.spss.com).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Se han estudiado 898 recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor de 31 semanas y/o peso al nacimiento menor de 1251 gramos, pero solo se han incluido en el estudio 665; se han excluido 140 por exitus en los dos primeros meses de vida, 92 por pérdida de seguimiento en los dos primeros meses de vida (traslado a su hospital de referencia durante el periodo de hospitalización o falta de control ambulatorio tras el alta hospitalaria) y un paciente por falta de información al no localizarse su historia clínica (edad gestacional de 29 semanas y peso al nacimiento de 1310 gramos). Las características respecto a la edad gestacional y al peso al nacimiento comparando los pacientes incluidos y excluidos en el estudio se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Distribución de todos los prematuros estudiados (incluidos y excluidos) según la edad gestacional.

			Edad gestacional (s)			Total
			<27	27 - 29	>29	
Vivo	Sí	Recuento	166	352	240	758
		% dentro de VIVOS	21,9%	46,4%	31,7%	100,0%
	No	Recuento	91	39	10	140
		% dentro de VIVOS	65,0%	27,9%	7,1%	100,0%
Total		Recuento	257	391	250	898
		% dentro de VIVOS	28,6%	43,5%	27,8%	100,0%
Criterio inclusión	Incluidos estudio	Recuento	160	311	194	665
		% dentro de CRITERIO	24,1%	46,8%	29,2%	100,0%
	Seguimiento ≤2 meses	Recuento	6	40	46	92
		% dentro de CRITERIO	6,5%	43,5%	50,0%	100,0%
	Falta HCL	Recuento	0	1	0	1
		% dentro de CRITERIO	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Recuento	166	352	240	758
		% dentro de CRITERIO	21,9%	46,4%	31,7%	100,0%

S: semanas; HCL: historia clínica

Tabla 3. Distribución de todos los prematuros estudiados (incluidos y excluidos) según el peso al nacimiento.

			Peso nacimiento (g)					Total
			<500	500 - 750	751 - 1000	1001 - 1250	>1250	
Vivo	Sí	Recuento	4	116	230	256	152	758
		% dentro de VIVO	0,5%	15,3%	30,3%	33,8%	20,1%	100,0%
	No	Recuento	12	56	48	17	7	140
		% dentro de VIVO	8,6%	40,0%	34,3%	12,1%	5,0%	100,0%
Total		Recuento	16	172	278	273	159	898
		% dentro de VIVO	1,8%	19,2%	31,0%	30,4%	17,7%	100,0%
Criterio inclusión	Incluidos estudio	Recuento	4	109	211	215	126	665
		% dentro de CRITERIO	0,6%	16,4%	31,7%	32,3%	18,9%	100,0%
	Seguimiento ≤2 meses	Recuento	0	7	19	41	25	92
		% dentro de CRITERIO	0,0%	7,6%	20,7%	44,6%	27,2%	100,0%
	Perdida HCL	Recuento	0	0	0	0	1	1
		% dentro de CRITERIO	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	4	116	230	256	152	758
		% dentro de CRITERIO	0,5%	15,3%	30,3%	33,8%	20,1%	100,0%

HCL: historia clínica

Nuestra tasa de mortalidad en los dos primeros meses de vida fue de un 15,6%, la cual muestra un descenso a lo largo del estudio con la excepción del año 2006 donde se observa un aumento de la misma, volviendo a las cifras del 2002, coincidiendo con un mayor porcentaje de prematuros muy inmaduros. La tasa de mortalidad a lo largo del estudio (18,1% [2002], 17,2% [2003], 14,7% [2004], 14,5% [2005], 18,4% [2006] y 12,3% [2007]) muestra una clara correlación con la inmadurez. (Fig. 6 y 7) También existe un paralelismo entre el porcentaje de exitus y de retinopatías, dado que ambas condiciones tienen la inmadurez como principal factor de riesgo. (Fig. 8)

Figura 6. Correlación entre el porcentaje de exitus (en los dos primeros meses de vida) y la edad gestacional (en semanas) en función del año de nacimiento.

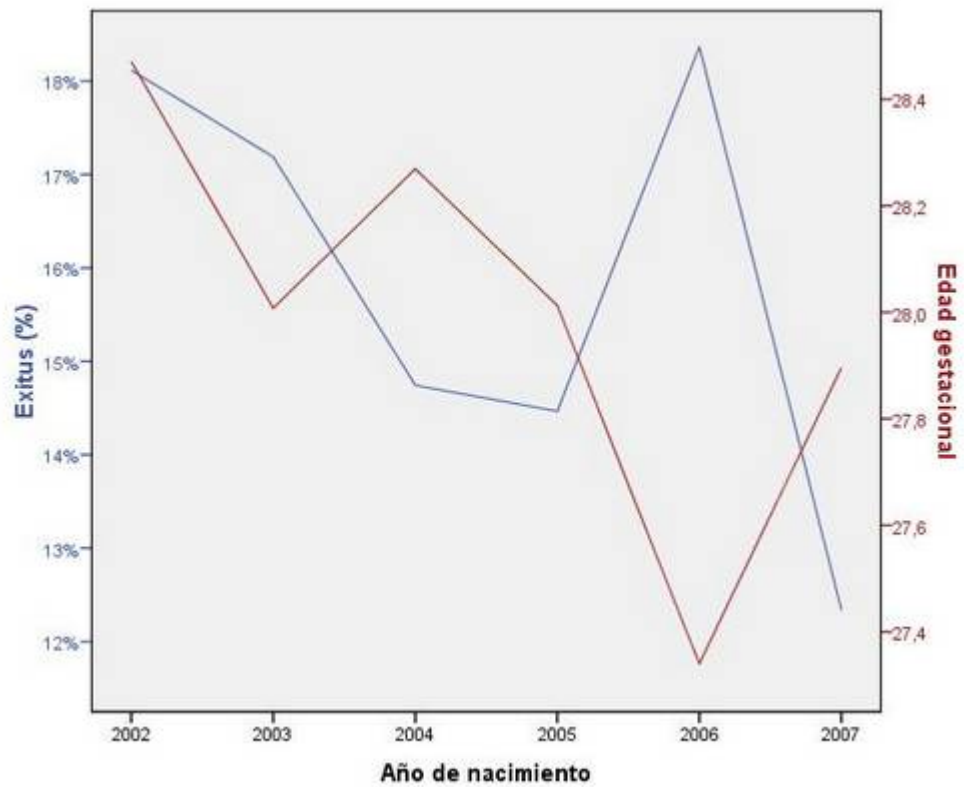


Figura 7. Correlación entre el porcentaje de exitus (en los dos primeros meses de vida) y el peso al nacimiento (en gramos) en función del año de nacimiento.

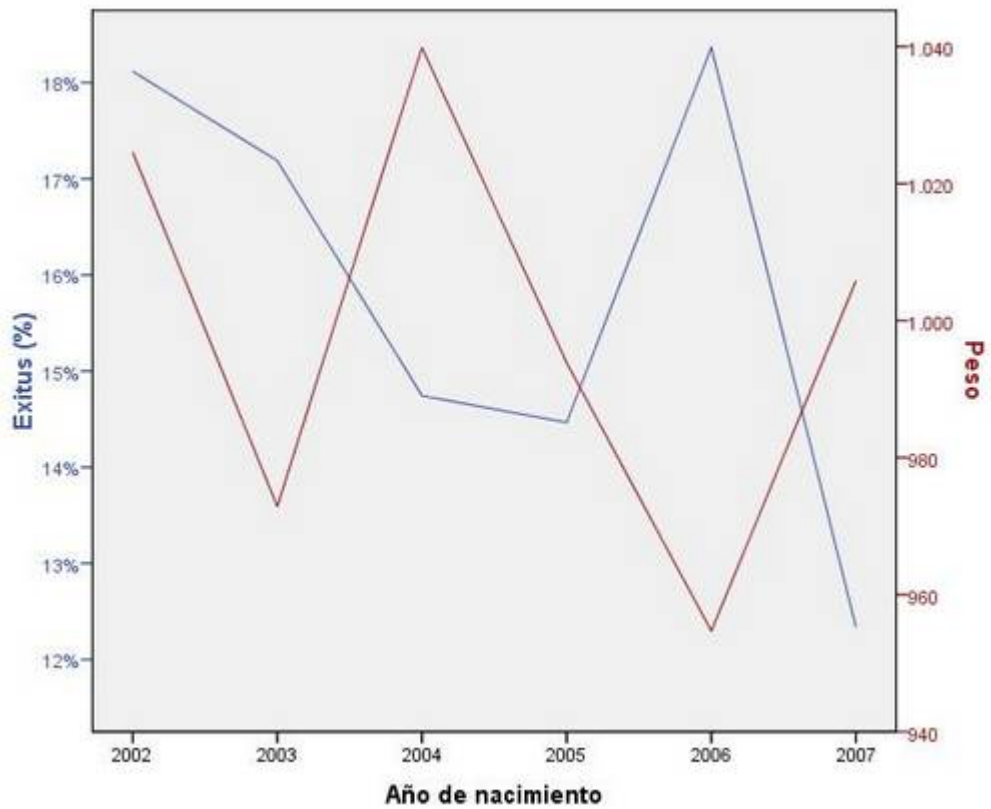
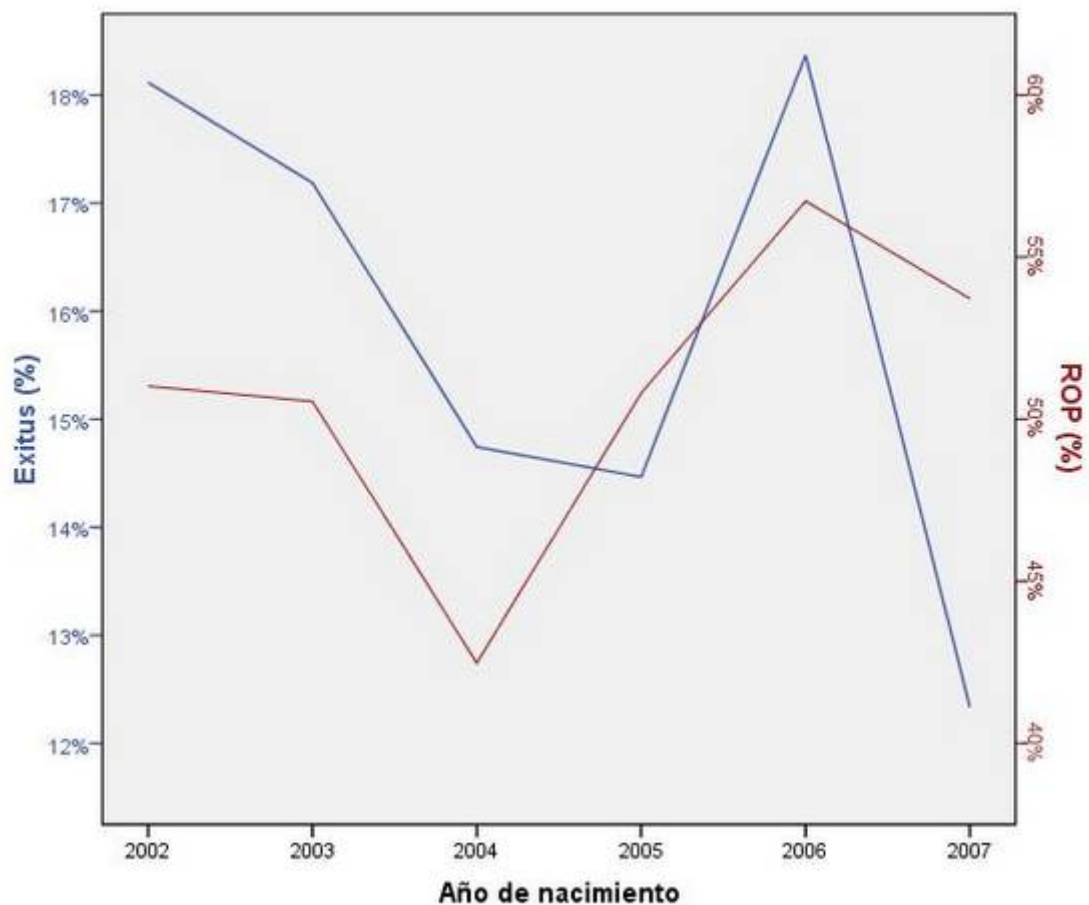


Figura 8. Correlación entre el porcentaje de éxitos (en los dos primeros meses de vida) y el porcentaje de retinopatías en función del año de nacimiento.



De los 665 pacientes incluidos en el estudio, 343 (51,6%) eran niñas y 322 (48,4%) niños. Respecto al tipo de embarazo, 268 (40,3%) fueron múltiples, siendo embarazos gemelares dobles 205 (76,5%) y gemelares triples 63 (23,5%). La edad gestacional media de los pacientes fue de 28,2 (2,3) (23-37) semanas y el peso al nacimiento medio fue de 1023,9 (272,9) (420-1830) gramos. (Fig. 9 y 10) Los prematuros con peso bajo para su edad gestacional fueron 188 (28,3%), su edad gestacional media fue de 29,7 (2,5) (23-37) semanas y el peso al nacimiento medio de 881,6 (228,6) (420-1250) gramos.

Figura 9. Histograma de la distribución de los prematuros incluidos en el estudio según la edad gestacional.

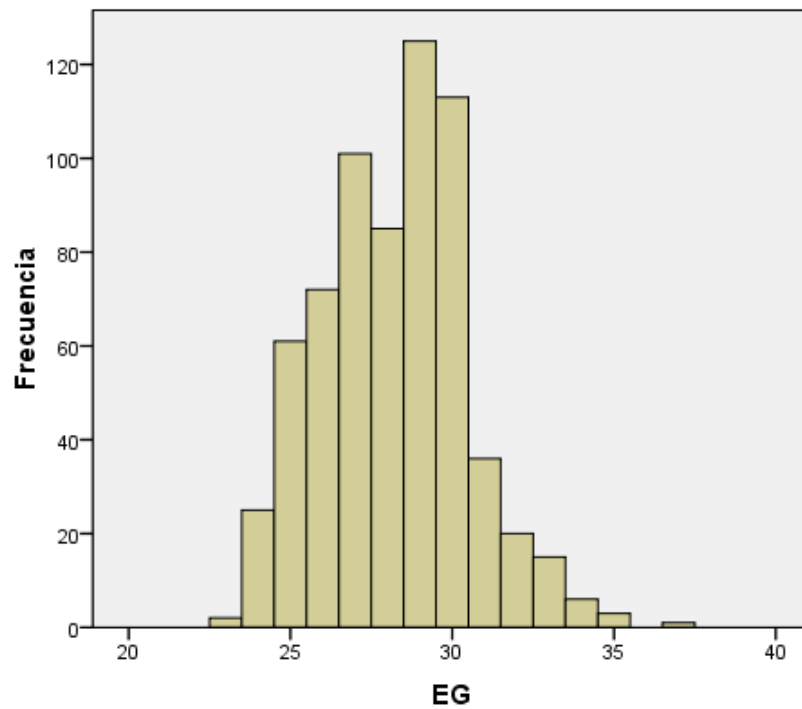
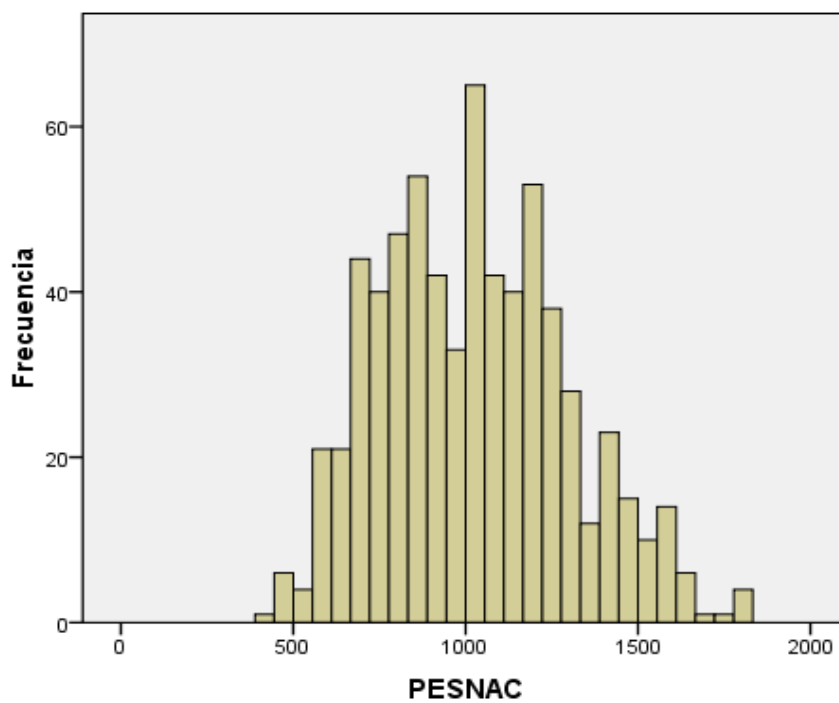


Figura 10. Histograma de la distribución de los prematuros incluidos en el estudio según el peso al nacimiento (PESNAC).



Los prematuros que desarrollaron una retinopatía fueron 340 (51,1%), pero solo 63 (9,5%) requirieron tratamiento (fotocoagulación de la retina avascular con láser de diodo). La ROP grave (estadio 3, 4 ó 5) se desarrolló en 80 (12%), todos los casos fueron estadios 3 ya que ningún paciente presentó una retinopatía en estadio 4 ó 5. (Tabla 4 y 5) Se observó una clara correlación entre la inmadurez y el desarrollo de la retinopatía, al igual que con aquella que precisó tratamiento; un 100% de los prematuros menores de 25 semanas presentaron retinopatía y aproximadamente un 50% tuvieron que ser tratados, mientras que solo el 25% de los mayores de 30 semanas presentaron retinopatía y menos de un 15% precisaron tratamiento. (Fig. 11)

Figura 11. Distribución de los pacientes que presentaron una retinopatía (sin tener en cuenta el estadio) y aquellos que precisaron tratamiento con láser en función de la edad gestacional.

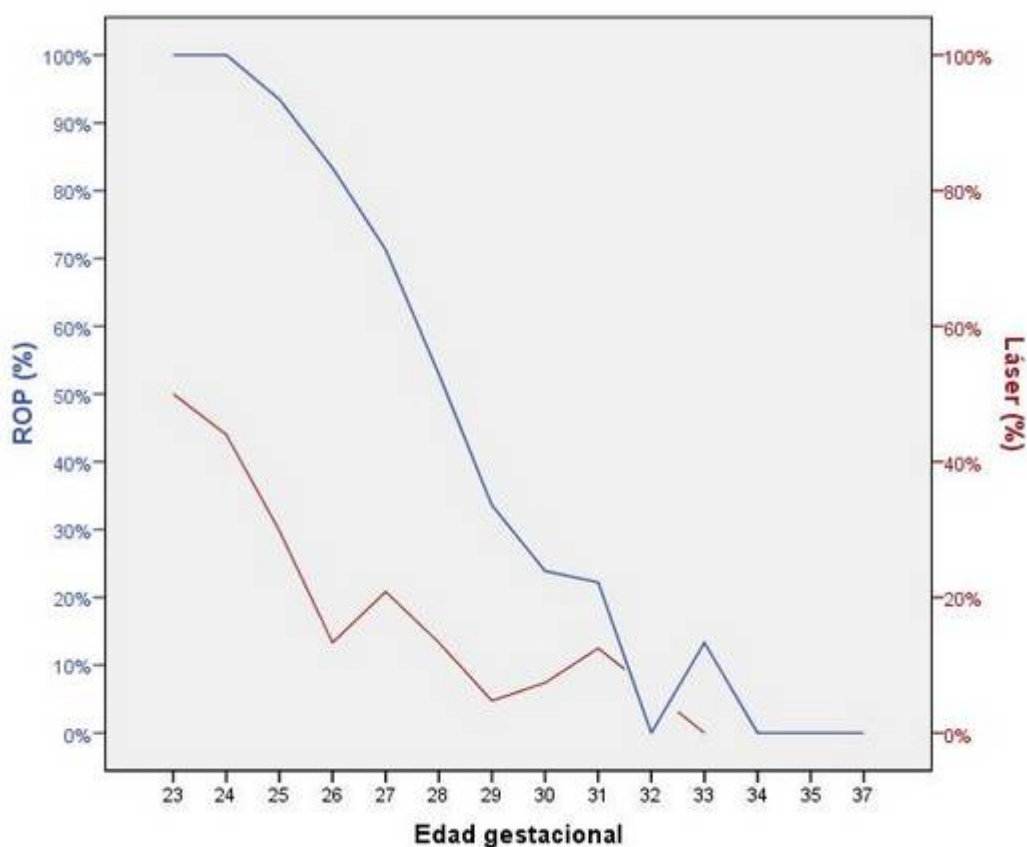


Tabla 4. Distribución de los pacientes por edad gestacional y estadio de la retinopatía.

			Edad gestacional (s)			Total
			<27	27 - 29	>29	
ROP	no ROP	Recuento	16	152	157	325
		% dentro de ROP	4,9%	46,8%	48,3%	100,0%
		% dentro de EG	10,0%	48,9%	80,9%	48,9%
	ROP 1	Recuento	7	7	6	20
		% dentro de ROP	35,0%	35,0%	30,0%	100,0%
		% dentro de EG	4,4%	2,3%	3,1%	3,0%
	ROP 2	Recuento	88	124	28	240
		% dentro de ROP	36,7%	51,7%	11,7%	100,0%
		% dentro de EG	55,0%	39,9%	14,4%	36,1%
ROP 3	Recuento	49	28	3	80	
	% dentro de ROP	61,3%	35,0%	3,8%	100,0%	
	% dentro de EG	30,6%	9,0%	1,5%	12,0%	
Total	Recuento	160	311	194	665	
	% dentro de ROP	24,1%	46,8%	29,2%	100,0%	
	% dentro de EG	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

ROP: retinopatía del prematuro; s: semanas

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001

Tabla 5. Distribución de los pacientes por peso al nacimiento y estadio de la retinopatía.

	Peso nacimiento (g)				Total
	≤750*	751 - 1000	1001 - 1250	>1250	
ROP no ROP Recuento	14	67	143	101	325
% dentro de ROP	4,3%	20,6%	44,0%	31,1%	100,0%
% dentro de PESO	12,4%	31,8%	66,5%	80,2%	48,9%
ROP 1 Recuento	5	9	5	1	20
% dentro de ROP	25,0%	45,0%	25,0%	5,0%	100,0%
% dentro de PESO	4,4%	4,3%	2,3%	0,8%	3,0%
ROP 2 Recuento	57	101	62	20	240
% dentro de ROP	23,8%	42,1%	25,8%	8,3%	100,0%
% dentro de PESO	50,4%	47,9%	28,8%	15,9%	36,1%
ROP 3 Recuento	37	34	5	4	80
% dentro de ROP	46,3%	42,5%	6,3%	5,0%	100,0%
% dentro de PESO	32,7%	16,1%	2,3%	3,2%	12,0%
Total Recuento	113	211	215	126	665
% dentro de ROP	17,0%	31,7%	32,3%	18,9%	100,0%
% dentro de PESO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

ROP: retinopatía del prematuro.

*Se han agrupado los prematuros con peso al nacimiento ≤750 g en un solo subgrupo, dado que solo habían cuatro pacientes con menos de 500 g.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001

5.1. Análisis bivariantes: condiciones prenatales y complicaciones sistémicas del prematuro relacionadas con la retinopatía del prematuro

El tipo de embarazo (único o múltiple) no se ha identificado como un factor de riesgo de desarrollar retinopatía, ni con la gravedad de la retinopatía, ni con la presencia de enfermedad plus. (Tabla 6) Lo mismo ocurre con el sexo del recién nacido. (Tabla 7)

La corioamnionitis materna presenta diferencias estadísticamente significativas respecto al desarrollo de ROP, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus. (Tabla 8) La administración materna de corticoides para favorecer la maduración pulmonar ante la amenaza de un parto prematuro se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de una retinopatía, pero no con la gravedad ni con la presencia de enfermedad plus. Dado este resultado inesperado, que la administración de corticoides sea un factor de riesgo estadísticamente significativo del desarrollo de retinopatía, se ha estudiado esta variable en relación a la edad gestacional y al peso al nacimiento para descartar factores de confusión, al ser las principales variables relacionadas con el desarrollo de la ROP. (Tabla 9-11)

Tabla 6. Relación entre el tipo de embarazo y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Embarazo múltiple		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	134	206	340
		% dentro de TIPO EMBARAZO	50,0%	51,9%	51,1%
	No	Recuento	134	191	325
		% dentro de TIPO EMBARAZO	50,0%	48,1%	48,9%
Total	Recuento		268	397	665
	% dentro de TIPO EMBARAZO		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	33	47	80
		% dentro de TIPO EMBARAZO	24,6%	22,8%	23,5%
	No	Recuento	101	159	260
		% dentro de TIPO EMBARAZO	75,4%	77,2%	76,5%
Total	Recuento		134	206	340
	% dentro de TIPO EMBARAZO		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	25	27	52
		% dentro de TIPO EMBARAZO	18,7%	13,1%	15,3%
	No	Recuento	109	179	288
		% dentro de TIPO EMBARAZO	81,3%	86,9%	84,7%
Total	Recuento		134	206	340
	% dentro de TIPO EMBARAZO		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,633
ROP grave	0,700
Enf Plus	0,165

Tabla 7. Relación entre el sexo y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Sexo		Total
			F	M	
ROP	Sí	Recuento	170	170	340
		% dentro de SEXO	49,6%	52,8%	51,1%
	No	Recuento	173	152	325
		% dentro de SEXO	50,4%	47,2%	48,9%
Total	Recuento	343	322	665	
	% dentro de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	37	43	80
		% dentro de SEXO	21,8%	25,3%	23,5%
	No	Recuento	133	127	260
		% dentro de SEXO	78,2%	74,7%	76,5%
Total	Recuento	170	170	340	
	% dentro de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	26	26	52
		% dentro de SEXO	15,3%	15,3%	15,3%
	No	Recuento	144	144	288
		% dentro de SEXO	84,7%	84,7%	84,7%
Total	Recuento	170	170	340	
	% dentro de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	

F: femenino; M: masculino.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,405
ROP grave	0,443
Enf Plus	1,000

Tabla 8. Relación entre la corioamnionitis materna y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Corioamnionitis		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	127	213	340
		% dentro de CORIOAMNIONITIS	66,1%	45,0%	51,1%
	No	Recuento	65	260	325
		% dentro de CORIOAMNIONITIS	33,9%	55,0%	48,9%
Total	Recuento		192	473	665
	% dentro de CORIOAMNIONITIS		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	39	41	80
		% dentro de CORIOAMNIONITIS	30,7%	19,2%	23,5%
	No	Recuento	88	172	260
		% dentro de CORIOAMNIONITIS	69,3%	80,8%	76,5%
Total	Recuento		127	213	340
	% dentro de CORIOAMNIONITIS		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	27	25	52
		% dentro de CORIOAMNIONITIS	21,3%	11,7%	15,3%
	No	Recuento	100	188	288
		% dentro de CORIOAMNIONITIS	78,7%	88,3%	84,7%
Total	Recuento		127	213	340
	% dentro de CORIOAMNIONITIS		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,016
Enf Plus	0,018

Tabla 9. Relación entre la administración materna de corticoides y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Corticoides maternos		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	320	20	340
		% dentro de CORTIS MADRE	52,3%	37,7%	51,1%
	No	Recuento	292	33	325
		% dentro de CORTIS MADRE	47,7%	62,3%	48,9%
Total	Recuento		612	53	665
	% dentro de CORTIS MADRE		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	76	4	80
		% dentro de CORTIS MADRE	23,8%	20,0%	23,5%
	No	Recuento	244	16	260
		% dentro de CORTIS MADRE	76,3%	80,0%	76,5%
Total	Recuento		320	20	340
	% dentro de CORTIS MADRE		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	50	2	52
		% dentro de CORTIS MADRE	15,6%	10,0%	15,3%
	No	Recuento	270	18	288
		% dentro de CORTIS MADRE	84,4%	90,0%	84,7%
Total	Recuento		320	20	340
	% dentro de CORTIS MADRE		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,042
ROP grave	0,701
Enf Plus	0,498

Tabla 10. Relación entre la administración materna de corticoides y la edad gestacional.

			Edad gestacional (s)			Total
			<27	27 - 29	>29	
Corticoides maternos	Sí	Recuento	154	285	173	612
		% dentro de EG	96,3%	91,6%	89,2%	92,0%
	No	Recuento	6	26	21	53
		% dentro de EG	3,8%	8,4%	10,8%	8,0%
Total	Recuento	160	311	194	665	
	% dentro de EG	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

S: semanas.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
Corticoides	0,047

Tabla 11. Relación entre la administración materna de corticoides y el peso al nacimiento.

			Peso nacimiento (g)				Total
			≤750*	751 - 1000	1001 - 1250	>1250	
Corticoides maternos	Sí	Recuento	103	200	194	115	612
		% dentro de peso	91,2%	94,8%	90,2%	91,3%	92,0%
	No	Recuento	10	11	21	11	53
		% dentro de peso	8,8%	5,2%	9,8%	8,7%	8,0%
Total	Recuento	113	211	215	126	665	
	% dentro de peso	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

*Se han agrupado los prematuros con peso al nacimiento ≤750 g en un solo subgrupo, dado que solo habían cuatro pacientes con menos de 500 g.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
Corticoides	0,341

Respecto a la puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, los prematuros que no presentaron ROP tenían una puntuación de Apgar (distribución no normal) de 7 (0-9) (primer minuto) y 9 (1-10) (quinto minuto), mientras que los que desarrollaron ROP fue de 6 (1-9) y 8 (3-10) respectivamente, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). (Fig. 12 y 13) Si nos centramos en los prematuros que presentaron una retinopatía, la mediana fue de 6 (1-9) y 8 (3-10) cuando la retinopatía no era grave pero de 5 (1-8) y 7 (3-10) en los casos de retinopatía grave ($p < 0,001$). (Fig. 14 y 15) Los que no presentaban enfermedad plus tenían una mediana de 6 (1-9) y 8 (3-10) frente a 4,5 (1-8) y 7 (5-10) en los que existía enfermedad plus ($p < 0,001$ primer minuto / $p = 0,001$ quinto minuto). (Fig. 16 y 17) Se ha valorado la reanimación en la sala de partos y se ha encontrado una relación estadísticamente significativa de los procedimientos más agresivos con el desarrollo de retinopatía, su gravedad y la presencia de enfermedad plus. (Tabla 12)

Figura 12. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar al minuto de vida respecto al desarrollo de retinopatía.

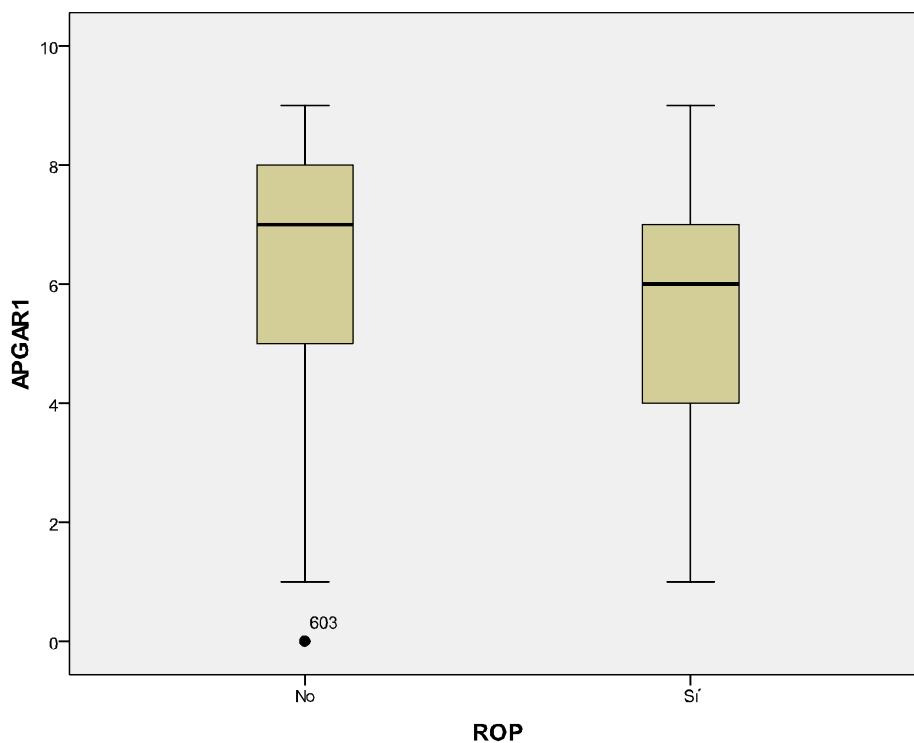


Figura 13. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar a los cinco minutos de vida respecto al desarrollo de retinopatía.

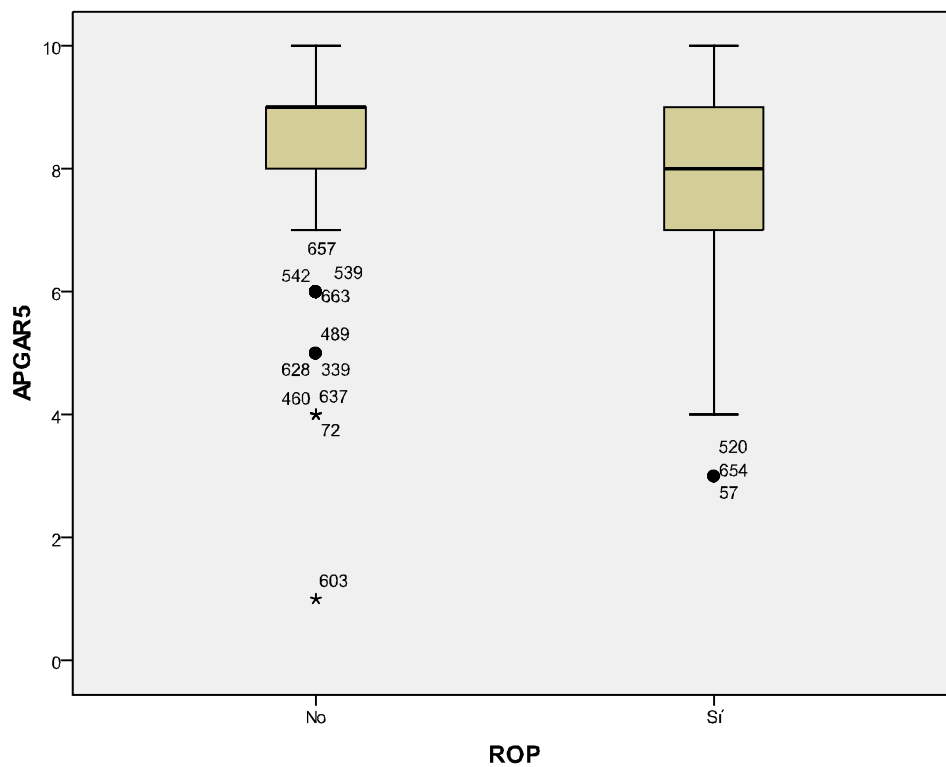


Figura 14. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar al minuto de vida respecto a la gravedad de la retinopatía.

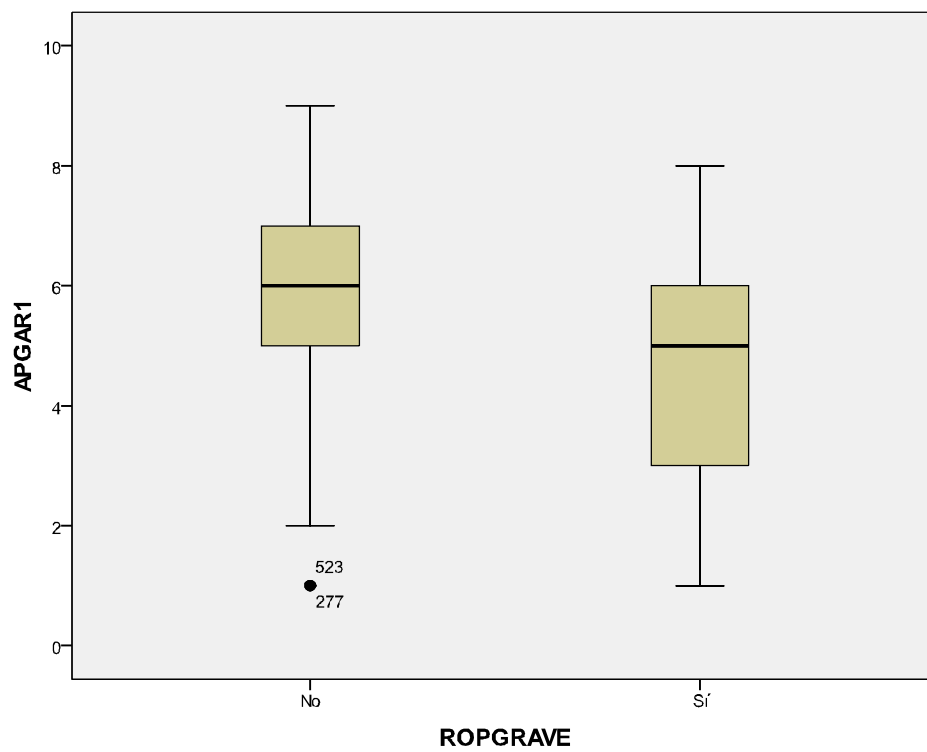


Figura 15. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar a los cinco minutos de vida respecto a la gravedad de la retinopatía.

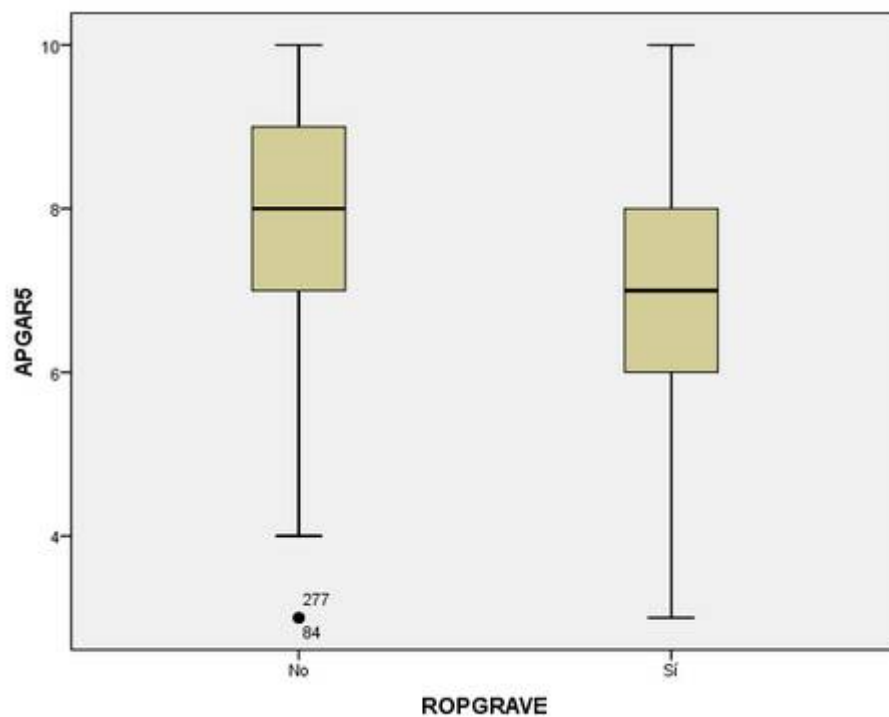


Figura 16. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar al minuto de vida respecto a la presencia de enfermedad plus.

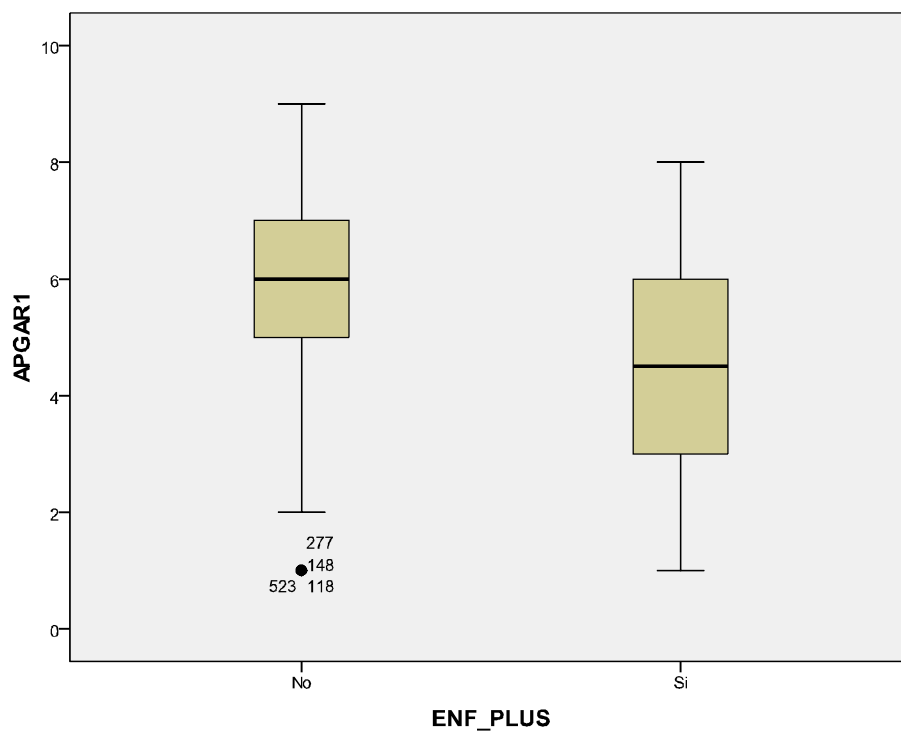
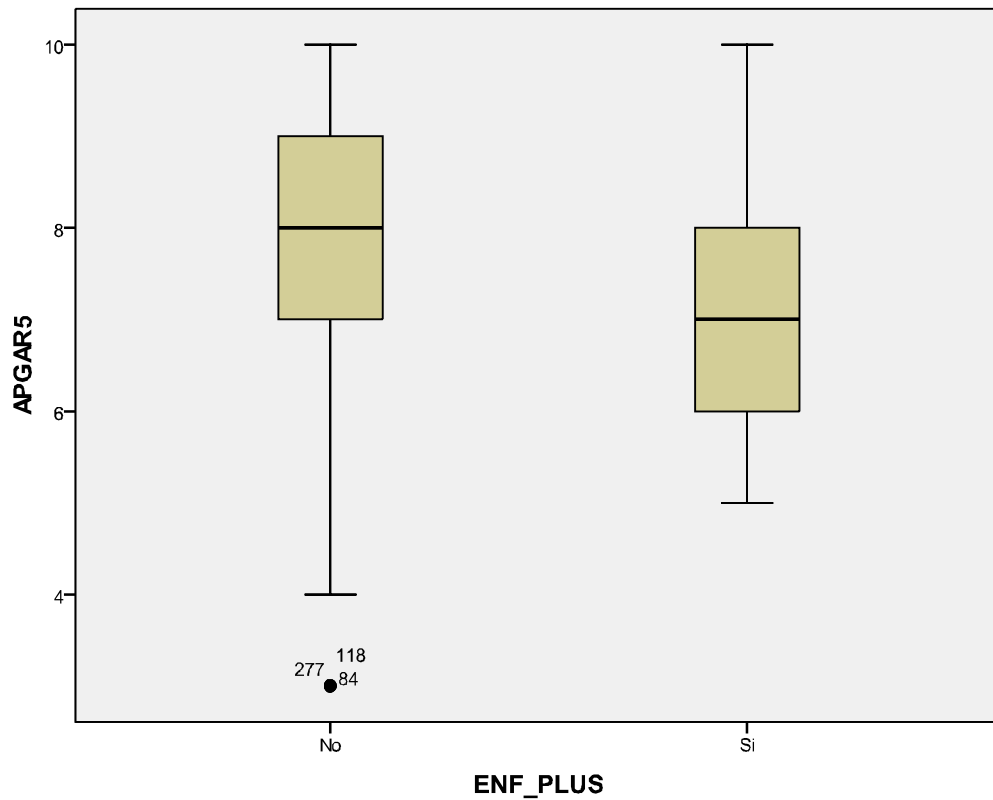


Figura 17. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar a los cinco minutos de vida respecto a la presencia de enfermedad plus.

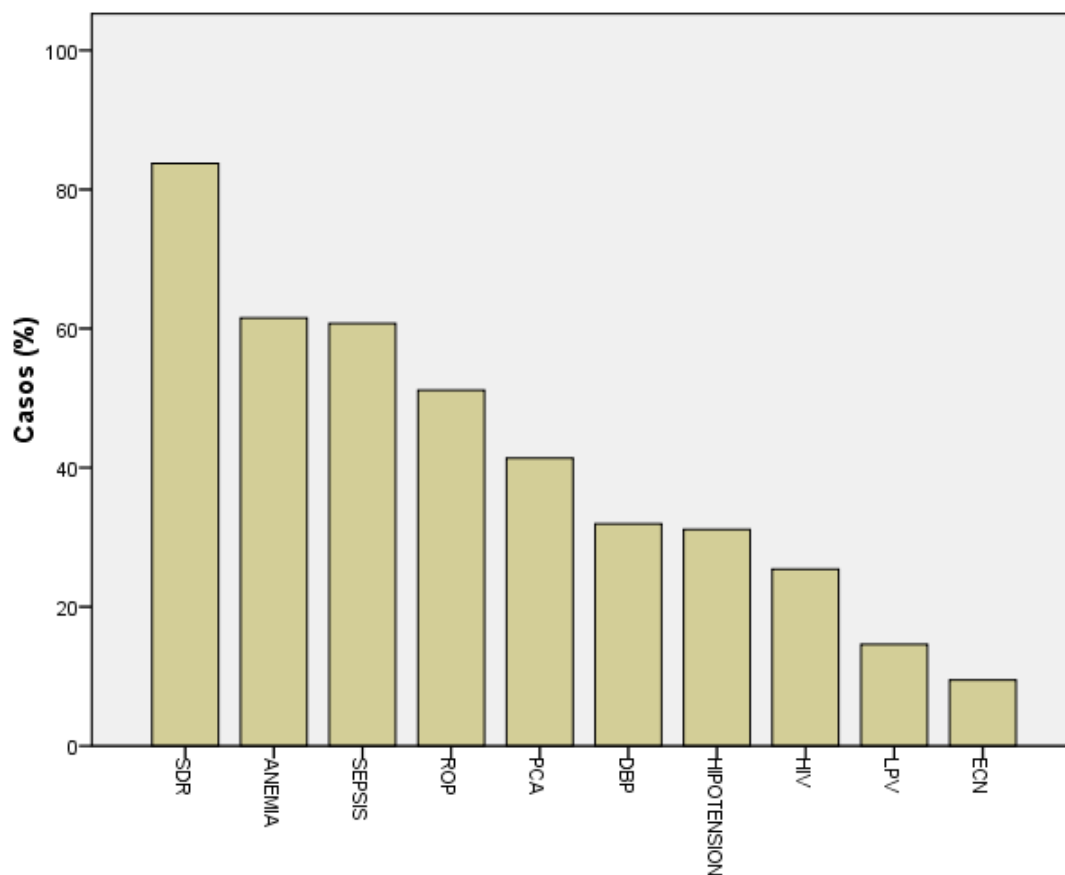


Las diferentes patologías estudiadas en nuestra población ponen de manifiesto la morbilidad asociada a la prematuridad que presentan estos pacientes, siendo la complicación más frecuente el síndrome de distrés respiratorio seguido de la anemia y la sepsis. (Fig. 18)

Las patologías del prematuro que se relacionan de forma estadísticamente significativa **con el desarrollo de retinopatía** son el síndrome de distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular, la enterocolitis necrotizante, la anemia, la sepsis, el ductus arterioso permeable y la hipotensión; **con la gravedad de la retinopatía**: el síndrome de distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular, la anemia, la sepsis, el ductus arterioso permeable y la hipotensión, y **con la presencia de enfermedad plus**: la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, la anemia, la sepsis, el ductus arterioso permeable y la hipotensión. En las tablas 13-21, se muestran los resultados de cada una de las variables mencionadas

previamente. La variable “hemorragia intraventricular” se ha estudiado de forma cualitativa y subdividida por la gravedad de la misma, agrupando el grado I y II y por otro lado el III y IV por presentar un comportamiento similar respecto a las variables estudiadas de la ROP. (Tabla 14 y 15)

Figura 18. Distribución de la morbilidad en nuestra población de prematuros.



SDR: síndrome de distrés respiratorio; ROP: retinopatía del prematuro; PCA: ductus arterioso permeable; DBP: displasia broncopulmonar (necesidad de oxígeno en la semana 36 postmenstrual habiendo recibido oxígeno ≥ 28 días); HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; ECN: enterocolitis necrotizante.

Tabla 12. Relación entre la reanimación en la sala de partos y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Reanimación sala partos						Total	
			0	1	2	3	4	5		6
ROP	Sí	Recuento	18	70	143	99	6	1	3	340
		% dentro REA	20,2%	36,1%	59,8%	76,2%	85,7%	100,0%	60,0%	51,1%
	No	Recuento	71	124	96	31	1	0	2	325
		% dentro REA	79,8%	63,9%	40,2%	23,8%	14,3%	0,0%	40,0%	48,9%
Total	Recuento	89	194	239	130	7	1	5	665	
	% dentro REA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	1	8	29	37	3	1	1	80
		% dentro REA	5,6%	11,4%	20,3%	37,4%	50,0%	100,0%	33,3%	23,5%
	No	Recuento	17	62	114	62	3	0	2	260
		% dentro REA	94,4%	88,6%	79,7%	62,6%	50,0%	0,0%	66,7%	76,5%
Total	Recuento	18	70	143	99	6	1	3	340	
	% dentro REA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	1	5	16	26	2	1	1	52
		% dentro REA	5,6%	7,1%	11,2%	26,3%	33,3%	100,0%	33,3%	15,3%
	No	Recuento	17	65	127	73	4	0	2	288
		% dentro REA	94,4%	92,9%	88,8%	73,7%	66,7%	0,0%	66,7%	84,7%
Total	Recuento	18	70	143	99	6	1	3	340	
	% dentro REA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

REA: reanimación en la sala de partos; 0: no precisa reanimación; 1: oxígeno; 2: mascarilla; 3: intubación; 4: masaje cardiaco; 5: cateterización; 6: medicación.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	0,001

Tabla 13. Relación entre el síndrome de distrés respiratorio y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Sd distrés respiratorio				Total
			No	Leve	Moderado	Grave	
ROP	Sí	Recuento	18	8	93	221	340
		% dentro de SDR	16,7%	32,0%	47,4%	65,8%	51,1%
	No	Recuento	90	17	103	115	325
		% dentro de SDR	83,3%	68,0%	52,6%	34,2%	48,9%
Total		Recuento	108	25	196	336	665
		% dentro de SDR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	0	0	20	60	80
		% dentro de SDR	0,0%	0,0%	21,5%	27,1%	23,5%
	No	Recuento	18	8	73	161	260
		% dentro de SDR	100,0%	100,0%	78,5%	72,9%	76,5%
Total		Recuento	18	8	93	221	340
		% dentro de SDR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	0	0	11	41	52
		% dentro de SDR	0,0%	0,0%	11,8%	18,6%	15,3%
	No	Recuento	18	8	82	180	288
		% dentro de SDR	100,0%	100,0%	88,2%	81,4%	84,7%
Total		Recuento	18	8	93	221	340
		% dentro de SDR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

SDR: síndrome de distrés respiratorio.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,020
Enf Plus	0,061

Tabla 14. Relación entre la hemorragia intraventricular y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Hemorragia intraventricular		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	117	223	340
		% dentro de HIV	69,2%	45,0%	51,1%
	No	Recuento	52	273	325
		% dentro de HIV	30,8%	55,0%	48,9%
Total	Recuento	169	496	665	
	% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	39	41	80
		% dentro de HIV	33,3%	18,4%	23,5%
	No	Recuento	78	182	260
		% dentro de HIV	66,7%	81,6%	76,5%
Total	Recuento	117	223	340	
	% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	28	24	52
		% dentro de HIV	23,9%	10,8%	15,3%
	No	Recuento	89	199	288
		% dentro de HIV	76,1%	89,2%	84,7%
Total	Recuento	117	223	340	
	% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%	

HIV: hemorragia intraventricular.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,002
Enf Plus	0,001

Tabla 15. Relación entre la gravedad de la hemorragia intraventricular y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Hemorragia intraventricular			Total
			no	Grado I o II	Grado III o IV	
ROP	Sí	Recuento	223	89	28	340
		% dentro de HIV	45,0%	65,4%	84,8%	51,1%
	No	Recuento	273	47	5	325
		% dentro de HIV	55,0%	34,6%	15,2%	48,9%
Total	Recuento	496	136	33	665	
	% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	41	29	10	80
		% dentro de HIV	18,4%	32,6%	35,7%	23,5%
	No	Recuento	182	60	18	260
		% dentro de HIV	81,6%	67,4%	64,3%	76,5%
Total	Recuento	223	89	28	340	
	% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	24	20	8	52
		% dentro de HIV	10,8%	22,5%	28,6%	15,3%
	No	Recuento	199	69	20	288
		% dentro de HIV	89,2%	77,5%	71,4%	84,7%
Total	Recuento	223	89	28	340	
	% dentro de HIV	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

HIV: hemorragia intraventricular.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,008
Enf Plus	0,004

Tabla 16. Relación entre la leucomalacia periventricular y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Leucomalacia periventricular		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	62	278	340
		% dentro de LPV	63,9%	48,9%	51,1%
	No	Recuento	35	290	325
		% dentro de LPV	36,1%	51,1%	48,9%
Total	Recuento		97	568	665
	% dentro de LPV		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	15	65	80
		% dentro de LPV	24,2%	23,4%	23,5%
	No	Recuento	47	213	260
		% dentro de LPV	75,8%	76,6%	76,5%
Total	Recuento		62	278	340
	% dentro de LPV		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	12	40	52
		% dentro de LPV	19,4%	14,4%	15,3%
	No	Recuento	50	238	288
		% dentro de LPV	80,6%	85,6%	84,7%
Total	Recuento		62	278	340
	% dentro de LPV		100,0%	100,0%	100,0%

LPV: leucomalacia periventricular.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,006
ROP grave	0,892
Enf Plus	0,326

Tabla 17. Relación entre enterocolitis necrotizante y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Enterocolitis necrotizante		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	53	287	340
		% dentro de ECN	84,1%	47,7%	51,1%
	No	Recuento	10	315	325
		% dentro de ECN	15,9%	52,3%	48,9%
Total		Recuento	63	602	665
		% dentro de ECN	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	18	62	80
		% dentro de ECN	34,0%	21,6%	23,5%
	No	Recuento	35	225	260
		% dentro de ECN	66,0%	78,4%	76,5%
Total		Recuento	53	287	340
		% dentro de ECN	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	15	37	52
		% dentro de ECN	28,3%	12,9%	15,3%
	No	Recuento	38	250	288
		% dentro de ECN	71,7%	87,1%	84,7%
Total		Recuento	53	287	340
		% dentro de ECN	100,0%	100,0%	100,0%

ECN: enterocolitis necrotizante.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,051
Enf Plus	0,004

Tabla 18. Relación entre la anemia y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Anemia		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	284	56	340
		% dentro de ANEMIA	69,4%	21,9%	51,1%
	No	Recuento	125	200	325
		% dentro de ANEMIA	30,6%	78,1%	48,9%
Total	Recuento		409	256	665
	% dentro de ANEMIA		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	78	2	80
		% dentro de ANEMIA	27,5%	3,6%	23,5%
	No	Recuento	206	54	260
		% dentro de ANEMIA	72,5%	96,4%	76,5%
Total	Recuento		284	56	340
	% dentro de ANEMIA		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	52	0	52
		% dentro de ANEMIA	18,3%	0,0%	15,3%
	No	Recuento	232	56	288
		% dentro de ANEMIA	81,7%	100,0%	84,7%
Total	Recuento		284	56	340
	% dentro de ANEMIA		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	0,001

Tabla 19. Relación entre la sepsis y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Sepsis		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	264	76	340
		% dentro de SEPSIS	65,3%	29,1%	51,1%
	No	Recuento	140	185	325
		% dentro de SEPSIS	34,7%	70,9%	48,9%
Total	Recuento	404	261	665	
	% dentro de SEPSIS	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	74	6	80
		% dentro de SEPSIS	28,0%	7,9%	23,5%
	No	Recuento	190	70	260
		% dentro de SEPSIS	72,0%	92,1%	76,5%
Total	Recuento	264	76	340	
	% dentro de SEPSIS	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	50	2	52
		% dentro de SEPSIS	18,9%	2,6%	15,3%
	No	Recuento	214	74	288
		% dentro de SEPSIS	81,1%	97,4%	84,7%
Total	Recuento	264	76	340	
	% dentro de SEPSIS	100,0%	100,0%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	0,001

Tabla 20. Relación entre ductus arterioso permeable y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Ductus		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	183	157	340
		% dentro de DUCTUS	66,5%	40,3%	51,1%
	No	Recuento	92	233	325
		% dentro de DUCTUS	33,5%	59,7%	48,9%
Total	Recuento	275	390	665	
	% dentro de DUCTUS	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	53	27	80
		% dentro de DUCTUS	29,0%	17,2%	23,5%
	No	Recuento	130	130	260
		% dentro de DUCTUS	71,0%	82,8%	76,5%
Total	Recuento	183	157	340	
	% dentro de DUCTUS	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	35	17	52
		% dentro de DUCTUS	19,1%	10,8%	15,3%
	No	Recuento	148	140	288
		% dentro de DUCTUS	80,9%	89,2%	84,7%
Total	Recuento	183	157	340	
	% dentro de DUCTUS	100,0%	100,0%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,011
Enf Plus	0,034

Tabla 21. Relación entre la hipotensión y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Hipotensión		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	151	189	340
		% dentro de HIPOTENSIÓN	72,9%	41,3%	51,1%
	No	Recuento	56	269	325
		% dentro de HIPOTENSIÓN	27,1%	58,7%	48,9%
Total		Recuento	207	458	665
		% dentro de HIPOTENSIÓN	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	55	25	80
		% dentro de HIPOTENSIÓN	36,4%	13,2%	23,5%
	No	Recuento	96	164	260
		% dentro de HIPOTENSIÓN	63,6%	86,8%	76,5%
Total		Recuento	151	189	340
		% dentro de HIPOTENSIÓN	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	40	12	52
		% dentro de HIPOTENSIÓN	26,5%	6,3%	15,3%
	No	Recuento	111	177	288
		% dentro de HIPOTENSIÓN	73,5%	93,7%	84,7%
Total		Recuento	151	189	340
		% dentro de HIPOTENSIÓN	100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	<0,001

Si nos centramos en los tratamientos que ha recibido el prematuro, se observa significación estadística respecto a **desarrollar una retinopatía** en la administración de oxígeno, la administración de surfactante, la necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de CPAP, la necesidad de transfusiones sanguíneas y la administración de drogas vasoactivas; en lo que hace referencia a **la gravedad de la retinopatía**: la administración de oxígeno, la administración de surfactante, la necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de transfusiones sanguíneas y la administración de drogas vasoactivas, y **con el desarrollo de enfermedad plus** son la administración de surfactante, la necesidad de ventilación mecánica, las transfusiones sanguíneas y la administración de drogas vasoactivas. (Tablas 22-27) Haber sido intervenido quirúrgicamente, independientemente del tipo de cirugía, se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de ROP y la presencia de enfermedad plus, pero no con la gravedad de la retinopatía. (Tabla 28)

La variable administración de oxígeno, que como se ha comentado anteriormente se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de retinopatía y con su gravedad pero no con la presencia de enfermedad plus, se ha estudiado teniendo en cuenta las dos definiciones de displasia broncopulmonar. Cuando se utiliza cualquiera de las dos definiciones (oxígeno ≥ 28 días u oxígeno a la 36 semana postmenstrual habiendo recibido oxígeno ≥ 28 días) existe una relación significativa con el desarrollo de retinopatía, la gravedad y la presencia de enfermedad plus. (Tablas 29 y 30)

Tabla 22. Relación entre la administración de oxígeno y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Administración oxígeno		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	328	12	340
		% dentro de OXÍGENO	57,2%	13%	51,1%
	No	Recuento	245	80	325
		% dentro de OXÍGENO	42,8%	87%	48,9%
Total		Recuento	573	92	665
		% dentro de OXÍGENO	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	80	0	80
		% dentro de OXÍGENO	24,4%	0,0%	23,5%
	No	Recuento	248	12	260
		% dentro de OXÍGENO	75,6%	100,0%	76,5%
Total		Recuento	328	12	340
		% dentro de OXÍGENO	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	52	0	52
		% dentro de OXÍGENO	15,9%	0,0%	15,3%
	No	Recuento	276	12	288
		% dentro de OXÍGENO	84,1%	100,0%	84,7%
Total		Recuento	328	12	340
		% dentro de OXÍGENO	100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,050
Enf Plus	0,134

Tabla 23. Relación entre la administración de surfactante y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Administración surfactante		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	210	130	340
		% dentro de SURFACTANTE	65,6%	37,7%	51,1%
	No	Recuento	110	215	325
		% dentro de SURFACTANTE	34,4%	62,3%	48,9%
Total	Recuento		320	345	665
	% dentro de SURFACTANTE		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	58	22	80
		% dentro de SURFACTANTE	27,6%	16,9%	23,5%
	No	Recuento	152	108	260
		% dentro de SURFACTANTE	72,4%	83,1%	76,5%
Total	Recuento		210	130	340
	% dentro de SURFACTANTE		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	40	12	52
		% dentro de SURFACTANTE	19,0%	9,2%	15,3%
	No	Recuento	170	118	288
		% dentro de SURFACTANTE	81,0%	90,8%	84,7%
Total	Recuento		210	130	340
	% dentro de SURFACTANTE		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,024
Enf Plus	0,015

Tabla 24. Relación entre la necesidad de ventilación mecánica y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Ventilación mecánica		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	254	86	340
		% dentro de VENT. MECÁNICA	66,7%	30,3%	51,1%
	No	Recuento	127	198	325
		% dentro de VENT. MECÁNICA	33,3%	69,7%	48,9%
Total		Recuento	381	284	665
		% dentro de VENT. MECÁNICA	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	72	8	80
		% dentro de VENT. MECÁNICA	28,3%	9,3%	23,5%
	No	Recuento	182	78	260
		% dentro de VENT. MECÁNICA	71,7%	90,7%	76,5%
Total		Recuento	254	86	340
		% dentro de VENT. MECÁNICA	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	48	4	52
		% dentro de VENT. MECÁNICA	18,9%	4,7%	15,3%
	No	Recuento	206	82	288
		% dentro de VENT. MECÁNICA	81,1%	95,3%	84,7%
Total		Recuento	254	86	340
		% dentro de VENT. MECÁNICA	100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	0,002

Tabla 25. Relación entre la necesidad de CPAP y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			CPAP		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	308	32	340
		% dentro de CPAP	58,3%	23,4%	51,1%
	No	Recuento	220	105	325
		% dentro de CPAP	41,7%	76,6%	48,9%
Total		Recuento	528	137	665
		% dentro de CPAP	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	75	5	80
		% dentro de CPAP	24,4%	15,6%	23,5%
	No	Recuento	233	27	260
		% dentro de CPAP	75,6%	84,4%	76,5%
Total		Recuento	308	32	340
		% dentro de CPAP	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	47	5	52
		% dentro de CPAP	15,3%	15,6%	15,3%
	No	Recuento	261	27	288
		% dentro de CPAP	84,7%	84,4%	84,7%
Total		Recuento	308	32	340
		% dentro de CPAP	100,0%	100,0%	100,0%

CPAP: dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea en un paciente con respiración espontánea.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,268
Enf Plus	0,956

Tabla 26. Relación entre la necesidad de transfusiones sanguíneas y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Transfusiones sanguíneas		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	285	55	340
		% dentro de TRANSFUSIONES	69,5%	21,6%	51,1%
	No	Recuento	125	200	325
		% dentro de TRANSFUSIONES	30,5%	78,4%	48,9%
Total	Recuento		410	255	665
	% dentro de TRANSFUSIONES		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	78	2	80
		% dentro de TRANSFUSIONES	27,4%	3,6%	23,5%
	No	Recuento	207	53	260
		% dentro de TRANSFUSIONES	72,6%	96,4%	76,5%
Total	Recuento		285	55	340
	% dentro de TRANSFUSIONES		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	52	0	52
		% dentro de TRANSFUSIONES	18,2%	0,0%	15,3%
	No	Recuento	233	55	288
		% dentro de TRANSFUSIONES	81,8%	100,0%	84,7%
Total	Recuento		285	55	340
	% dentro de TRANSFUSIONES		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	0,001

Tabla 27. Relación entre la administración de drogas vasoactivas y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Drogas vasoactivas		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	152	188	340
		% dentro de DROGAS VASOACTIVAS	72,4%	41,3%	51,1%
	No	Recuento	58	267	325
		% dentro de DROGAS VASOACTIVAS	27,6%	58,7%	48,9%
Total	Recuento		210	455	665
	% dentro de DROGAS VASOACTIVAS		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	55	25	80
		% dentro de DROGAS VASOACTIVAS	36,2%	13,3%	23,5%
	No	Recuento	97	163	260
		% dentro de DROGAS VASOACTIVAS	63,8%	86,7%	76,5%
Total	Recuento		152	188	340
	% dentro de DROGAS VASOACTIVAS		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	41	11	52
		% dentro de DROGAS VASOACTIVAS	27,0%	5,9%	15,3%
	No	Recuento	111	177	288
		% dentro de DROGAS VASOACTIVAS	73,0%	94,1%	84,7%
Total	Recuento		152	188	340
	% dentro de DROGAS VASOACTIVAS		100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	<0,001

Tabla 28. Relación entre la intervención quirúrgica y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Intervención quirúrgica		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	84	256	340
		% dentro de IQ	81,6%	45,6%	51,1%
	No	Recuento	19	306	325
		% dentro de IQ	18,4%	54,4%	48,9%
Total	Recuento	103	562	665	
	% dentro de IQ	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	23	57	80
		% dentro de IQ	27,4%	22,3%	23,5%
	No	Recuento	61	199	260
		% dentro de IQ	72,6%	77,7%	76,5%
Total	Recuento	84	256	340	
	% dentro de IQ	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	20	32	52
		% dentro de IQ	23,8%	12,5%	15,3%
	No	Recuento	64	224	288
		% dentro de IQ	76,2%	87,5%	84,7%
Total	Recuento	84	256	340	
	% dentro de IQ	100,0%	100,0%	100,0%	

IQ: intervención quirúrgica.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,338
Enf Plus	0,012

Tabla 29. Relación entre la displasia broncopulmonar definida como administración de oxígeno ≥ 28 días y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Días oxígeno			Total
			no oxígeno	<28	≥ 28	
ROP	Sí	Recuento	12	77	249	338
		% dentro de O2	13,0%	32,0%	75,5%	51,0%
	No	Recuento	80	164	81	325
		% dentro de O2	87,0%	68,0%	24,5%	49,0%
Total	Recuento	92	241	330	663	
	% dentro de O2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	0	9	71	80
		% dentro de O2	0,0%	11,7%	28,5%	23,7%
	No	Recuento	12	68	178	258
		% dentro de O2	100,0%	88,3%	71,5%	76,3%
Total	Recuento	12	77	249	338	
	% dentro de O2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf PLUS	Si	Recuento	0	5	47	52
		% dentro de O2	0,0%	6,5%	18,9%	15,4%
	No	Recuento	12	72	202	286
		% dentro de O2	100,0%	93,5%	81,1%	84,6%
Total	Recuento	12	77	249	338	
	% dentro de O2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	0,001
Enf Plus	0,010

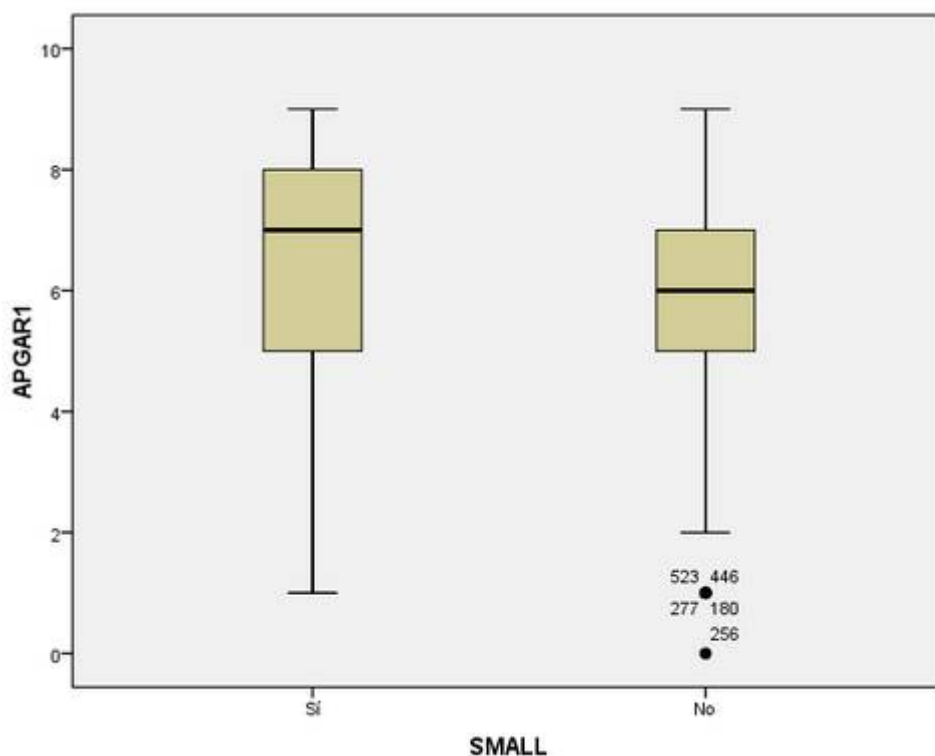
Tabla 30. Relación entre la displasia broncopulmonar definida como haber recibido oxígeno hasta la 36 semana postmenstrual asociado a la administración oxígeno ≥ 28 días y el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Días oxígeno			Total
			no oxígeno	<36s y/o <28d	$\geq 36s + \geq 28d$	
ROP	Sí	Recuento	12	168	158	338
		% dentro de O2	13,0%	45,8%	77,5%	51,0%
	No	Recuento	80	199	46	325
		% dentro de O2	87,0%	54,2%	22,5%	49,0%
Total		Recuento	92	367	204	663
		% dentro de O2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	0	28	52	80
		% dentro de O2	0,0%	16,7%	32,9%	23,7%
	No	Recuento	12	140	106	258
		% dentro de O2	100,0%	83,3%	67,1%	76,3%
Total		Recuento	12	168	158	338
		% dentro de O2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Enf PLUS	Si	Recuento	0	15	37	52
		% dentro de O2	0,0%	8,9%	23,4%	15,4%
	No	Recuento	12	153	121	286
		% dentro de O2	100,0%	91,1%	76,6%	84,6%
Total		Recuento	12	168	158	338
		% dentro de O2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	<0,001
ROP grave	<0,001
Enf Plus	<0,001

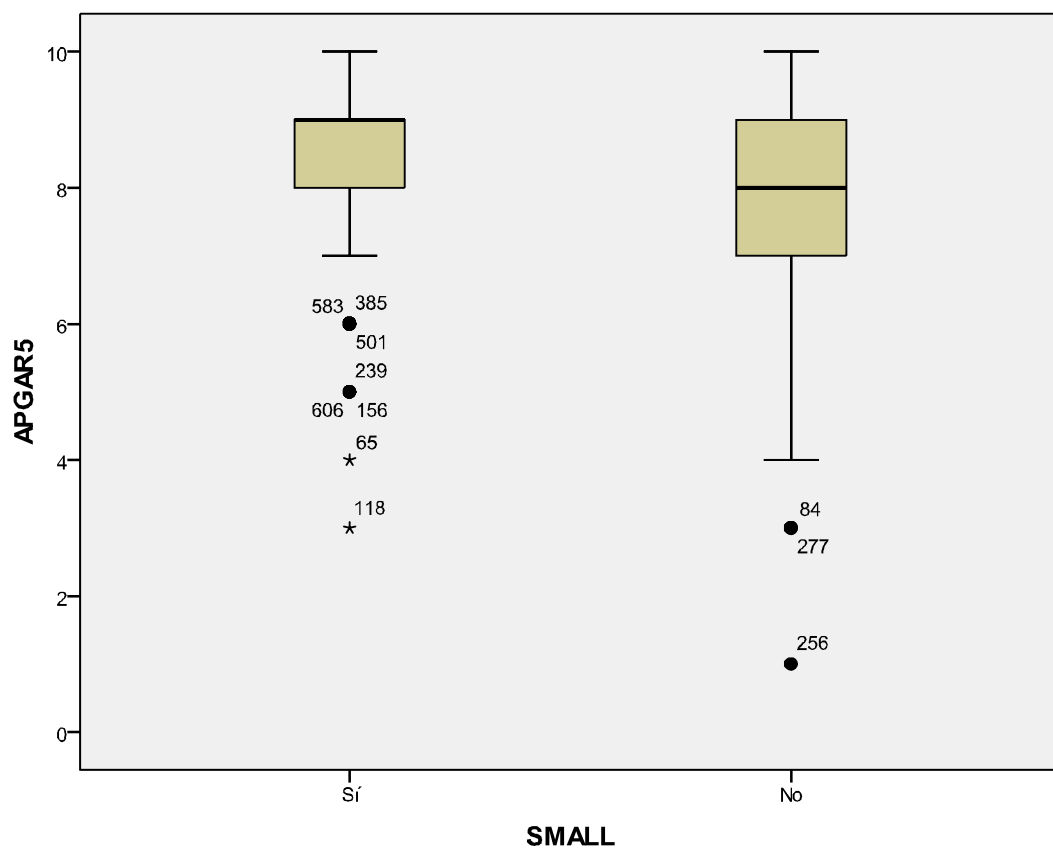
Los prematuros con peso bajo para su edad gestacional presentan de forma significativa más enfermedad plus, pero no más retinopatía ni retinopatía grave respecto a los prematuros con peso adecuado para su edad gestacional. (Tabla 31) Si se realiza el estudio centrándonos en el subgrupo de los prematuros más inmaduros, en los de menor edad gestacional (<27 semanas) no se observan diferencias estadísticamente significativas, (Tabla 32) mientras que si se valora el grupo de menor peso (≤ 750 g) se observa que presentan de forma significativa menos retinopatía. (Tabla 33) También, se ha valorado si existían diferencias respecto a la puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida en los prematuros con peso bajo versus peso adecuado para su edad gestacional: 7 (1-9) y 9 (3-10) versus 6 (0-9) y 8 (1-10) respectivamente ($p=0,017$ primer minuto / $p=0,001$ quinto minuto). (Fig. 19 y 20)

Figura 19. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar al minuto de vida en los prematuros con peso bajo versus peso adecuado para su edad gestacional.



SMALL: peso bajo para su edad gestacional.

Figura 20. Diagrama de caja de la distribución de la puntuación de Apgar a los cinco minutos de vida en los prematuros con peso bajo versus peso adecuado para su edad gestacional.



SMALL: peso bajo para su edad gestacional.

Tabla 31. Relación entre los prematuros con peso bajo versus peso adecuado para su edad gestacional con el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Peso bajo EG		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	87	253	340
		% dentro de "PESO BAJO EG"	46,3%	53,0%	51,1%
	No	Recuento	101	224	325
		% dentro de "PESO BAJO EG"	53,7%	47,0%	48,9%
Total	Recuento		188	477	665
	% dentro de "PESO BAJO EG"		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	22	58	80
		% dentro de "PESO BAJO EG"	25,3%	22,9%	23,5%
	No	Recuento	65	195	260
		% dentro de "PESO BAJO EG"	74,7%	77,1%	76,5%
Total	Recuento		87	253	340
	% dentro de "PESO BAJO EG"		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	19	33	52
		% dentro de "PESO BAJO O EG"	21,8%	13,0%	15,3%
	No	Recuento	68	220	288
		% dentro de "PESO BAJO EG"	78,2%	87,0%	84,7%
Total	Recuento		87	253	340
	% dentro de "PESO BAJO EG"		100,0%	100,0%	100,0%

EG: edad gestacional.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,116
ROP grave	0,654
Enf Plus	0,049

Tabla 32. Relación entre los prematuros con peso bajo versus peso adecuado para la edad gestacional, en el subgrupo con edad gestacional menor de 27 semanas, con el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Peso bajo EG (<27s)		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	18	126	144
		% dentro de "PESO BAJO EG"	94,7%	89,4%	90,0%
	No	Recuento	1	15	16
		% dentro de "PESO BAJO EG"	5,3%	10,6%	10,0%
Total		Recuento	19	141	160
		% dentro de "PESO BAJO EG"	100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	7	42	49
		% dentro de "PESO BAJO EG"	38,9%	33,3%	34,0%
	No	Recuento	11	84	95
		% dentro de "PESO BAJO EG"	61,1%	66,7%	66,0%
Total		Recuento	18	126	144
		% dentro de "PESO BAJO EG"	100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	6	24	30
		% dentro de "PESO BAJO EG"	33,3%	19,0%	20,8%
	No	Recuento	12	102	114
		% dentro de "PESO BAJO EG"	66,7%	81,0%	79,2%
Total		Recuento	18	126	144
		% dentro de "PESO BAJO EG"	100,0%	100,0%	100,0%

S: semanas; EG: edad gestacional.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,463
ROP grave	0,642
Enf Plus	0,163

Tabla 33. Relación entre los prematuros con peso bajo versus peso adecuado para su edad gestacional, en el subgrupo con peso al nacimiento menor de 751 gramos, con el desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

			Peso bajo EG ($\leq 750g$)		Total
			Sí	No	
ROP	Sí	Recuento	56	43	99
		% dentro de "PESO BAJO EG"	81,2%	97,7%	87,6%
	No	Recuento	13	1	14
		% dentro de "PESO BAJO EG"	18,8%	2,3%	12,4%
Total	Recuento		69	44	113
	% dentro de "PESO BAJO EG"		100,0%	100,0%	100,0%
ROP grave	Sí	Recuento	18	19	37
		% dentro de "PESO BAJO EG"	32,1%	44,2%	37,4%
	No	Recuento	38	24	62
		% dentro de "PESO BAJO EG"	67,9%	55,8%	62,6%
Total	Recuento		56	43	99
	% dentro de "PESO BAJO EG"		100,0%	100,0%	100,0%
Enf Plus	Sí	Recuento	15	13	28
		% dentro de "PESO BAJO EG"	26,8%	30,2%	28,3%
	No	Recuento	41	30	71
		% dentro de "PESO BAJO EG"	73,2%	69,8%	71,7%
Total	Recuento		56	43	99
	% dentro de "PESO BAJO EG"		100,0%	100,0%	100,0%

EG: edad gestacional.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,009
ROP grave	0,220
Enf Plus	0,706

5.2. Análisis multivariantes: condiciones prenatales y complicaciones sistémicas del prematuro relacionadas con la retinopatía del prematuro

Las diferentes variables estudiadas en la madre y en recién nacido, que a juicio del investigador podrían tener relevancia clínica, además de aquellas que habían mostrado una significación estadística en los análisis bivariantes, se han introducido en el modelo de regresión logística para averiguar los factores de riesgo independientes que influían en el desarrollo de retinopatía, retinopatía grave y presencia de enfermedad plus y así poder descartar aquellos factores de confusión.

La edad gestacional, el peso al nacimiento, la anemia, la hemorragia intraventricular y la ventilación mecánica se han asociado de forma independiente con el desarrollo de retinopatía. Utilizando las cinco variables de forma conjunta, se puede predecir que un paciente desarrollará una retinopatía con una sensibilidad del 78,8% y una especificidad del 79,7%. El poder de predicción es bastante similar solo incluyendo la edad gestacional y el peso al nacimiento, con una sensibilidad del 72,6% y una especificidad del 79,4%. Si nos fijamos en la edad gestacional, observamos un incremento significativo en el riesgo de desarrollar una retinopatía cuanto menor es la misma, así por ejemplo los prematuros con una edad gestacional menor de 26 semanas tienen aproximadamente 17 veces más riesgo de desarrollar una retinopatía que si su edad gestacional hubiera sido de 30 semanas. Lo mismo ocurre si valoramos el peso al nacimiento, los pacientes con peso al nacimiento menor de 751 gramos tienen ocho veces más riesgo de desarrollar una retinopatía frente a los de 1251 gramos. (Tabla 34)

Tabla 34. Análisis multivariable respecto al desarrollo de retinopatía.

	OR	IC95% Inferior	IC95% Superior	p
Edad gestacional (semanas)				<0,001
≥30	1			
29	1,87	1,06	3,29	0,031
28	2,86	1,53	5,32	0,001
27	4,05	2,14	7,68	<0,001
26	6,83	3,07	15,23	<0,001
≤25	17,64	5,61	55,47	<0,001
Peso al nacimiento (gramos)				<0,001
>1250	1			
1001 - 1250	2,11	1,15	3,86	0,016
751 - 1000	3,56	1,86	6,80	<0,001
≤750	8,36	3,59	19,48	<0,001
Anemia				
No	1			
Sí	2,02	1,27	3,22	0,003
Hemorragia intraventricular				0,008
No	1			
Grado I o II	1,53	0,90	2,60	0,119
Grado III o IV	5,20	1,70	15,86	0,004
Ventilación mecánica				
No	1			
Sí	1,79	1,15	2,79	0,010

Observado		Pronosticado		
		ROP		Porcentaje correcto
		No	Sí	
ROP	No	259	66	79,7
	Sí	72	268	78,8
Porcentaje global				79,2

Cuando se valoran las variables que son capaces de predecir una retinopatía grave y la presencia de enfermedad plus, solo la edad gestacional y la hipotensión son estadísticamente significativas. La edad gestacional alcanza significación estadística valorada como variable global, pero al subdividirla por intervalos los resultados varían mucho e incluso dejan de ser significativos. Respecto a la hipotensión arterial, los prematuros que presentan una hipotensión tienen casi cuatro veces más riesgo de desarrollar una retinopatía grave y cinco veces más de presentar una enfermedad plus. Pero estas dos variables tienen un escaso poder de predecir una evolución desfavorable, dado que la especificidad es alta pero la sensibilidad es muy baja. (Tabla 35 y 36)

Tabla 35. Análisis multivariable respecto al desarrollo de retinopatía grave.

	OR	IC95% Inferior	IC95% Superior	p
Edad gestacional				<0,001
≥30	1			
29	0,54	0,08	3,54	0,524
28	1,31	0,30	5,84	0,721
27	4,08	1,09	15,20	0,036
26	1,74	0,44	6,93	0,434
≤25	7,55	2,09	27,24	0,002
Hipotensión				
No	1			
Sí	3,68	2,07	6,56	<0,001

Observado		Pronosticado		
		ROP		Porcentaje correcto
		No	Sí	
ROP	No	241	19	92,7
	Sí	54	26	32,5
Porcentaje global				78,5

Tabla 36. Análisis multivariable respecto a la presencia de enfermedad plus.

	OR	IC95% Inferior	IC95% Superior	p
Edad gestacional				0,014
≥ 30	1			
29	0,54	0,08	3,53	0,516
28	0,98	0,21	4,64	0,983
27	1,97	0,50	7,83	0,333
26	0,76	0,17	3,40	0,719
≤ 25	3,23	0,87	12,07	0,081
Hipotensión				
No	1			
Sí	5,23	2,57	10,66	<0,001

Observado		Pronosticado		
		ROP		Porcentaje correcto
		No	Sí	
ROP	No	288	0	100
	Sí	52	0	0
Porcentaje global				84,7

5.3. Patología retiniana y su tratamiento

Del total de prematuros estudiados, 63 pacientes (120 ojos) precisaron ser tratados con láser, se hizo el láser de forma binocular en 57 de ellos mientras que seis pacientes precisaron láser en un solo ojo. La indicación del láser se realizó en umbral en 72 ojos (60%), preumbral tipo 1 en 36 ojos (30%) y preumbral tipo 2 en 12 ojos (10%). El motivo de realizar el láser en una retinopatía con características de preumbral tipo 2 siempre fue porque el otro ojo cumplía criterios de umbral o preumbral tipo 1 y aprovechando la anestesia general se trataron ambos ojos. La zona de la retina donde se localizaba la retinopatía fue zona I en 2 ojos (1,7%), zona II posterior en 76 ojos (63,3%) y II anterior en 42 ojos (35%). No se diagnosticó ninguna retinopatía en zona III, dado que sin indentar la esclera es imposible valorar la periferia temporal. En cuatro ojos fue necesario realizar dos sesiones de láser, dado que la fotocoagulación no era completa y persistía enfermedad plus. En un único ojo se inyectó un anti-VEGF (Avastin[®]) intravítreo al persistir la enfermedad plus a pesar de dos sesiones de láser.

Los prematuros tratados con láser tenían una edad gestacional media de 26,1 (1,7) (23-31) semanas y un peso al nacimiento medio de 801,3 (201) (420-1460) gramos, pero todos los pacientes cumplían la premisa de edad gestacional <31 semanas y/o peso al nacimiento <1251 gramos. Un único paciente tenía una edad gestacional de 31 semanas, pero su peso fue de 1160 gramos. Cuatro pacientes tenían un peso al nacimiento mayor de 1250 gramos, pero sus edades gestacionales fueron de 27, 28, 29 y 30 semanas respectivamente. (Tabla 37 y 38)

Tabla 37. Distribución de los pacientes que precisaron tratamiento con láser según la edad gestacional.

			Edad gestacional (s)			Total
			<27	27 - 29	>29	
Láser	Sí	Recuento	37	23	3	63
		% dentro de EG	25,7%	14,5%	8,1%	18,5%
	No	Recuento	107	136	34	277
		% dentro de EG	74,3%	85,5%	91,9%	81,5%
Total		Recuento	144	159	37	340
		% dentro de EG	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

S: semanas; EG: edad gestacional.

Variable	Valor p
ROP	0,009

Tabla 38. Distribución de los pacientes que precisaron tratamiento con láser según el peso al nacimiento.

			Peso nacimiento (g)				Total
			≤750*	751 - 1000	1001 - 1250	>1250	
Láser	Sí	Recuento	30	25	4	4	63
		% dentro de PESO	30,3%	17,4%	5,6%	16,0%	18,5%
	No	Recuento	69	119	68	21	227
		% dentro de PESO	69,7%	82,6%	94,4%	84,0%	81,5%
Total		Recuento	99	144	72	25	340
		% dentro de PESO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*Se han agrupado los prematuros con peso al nacimiento ≤750 g en un solo subgrupo, dado que solo habían cuatro pacientes con menos de 500 g.

Variable	Valor p
ROP	0,001

Se ha valorado el momento de inicio de los diferentes estadios de la retinopatía, la regresión de la misma y el momento de realizar el láser según la edad postnatal y postmenstrual respecto a la edad gestacional y al peso al nacimiento. Si nos fijamos en los resultados teniendo en cuenta la edad postnatal, los pacientes con menor edad gestacional tardan más tiempo en desarrollar la retinopatía, independientemente del estadio, en que regrese la retinopatía y en presentar una retinopatía con características subsidiarias de tratamiento. Algo similar ocurre si valoramos los resultados según el peso al nacimiento, a menor peso más tarde aparece la patología retiniana al analizar los resultados de la edad postnatal. Mientras que cuando analizamos los resultados valorando la edad postmenstrual, el desarrollo de la retinopatía en estadio 3, la regresión de la retinopatía y el momento en que se realiza el láser no varía entre los diferentes intervalos de edad gestacional ni de peso al nacimiento. (Tabla 39 y 40) (Fig. 21-24)

Solo en un prematuro con edad gestacional de 33 semanas y peso al nacimiento de 1050 gramos se le ha diagnosticado una retinopatía en estadio 2 de forma muy precoz, a los 13 días de vida, pero regresó espontáneamente a la cuarta semanas de vida. En este caso se realizó la exploración antes de las cuatro semanas de vida (protocolo de seguimiento de los prematuros con edad gestacional ≥ 28 semanas), dado que se solicitó el fondo de ojo dentro del estudio de un retraso de crecimiento intrauterino.

Tabla 39. Distribución de los pacientes por edad gestacional y el momento de inicio de los diferentes estadios de la retinopatía, regresión espontánea de la misma y realización del láser respecto a la edad postnatal y la edad postmenstrual.

	Edad postnatal	Edad postmenstrual
ROP 1		
<27 semanas	9,7 (2,6) (7-15)	35,1 (2,7) (33-41)
27-29 semanas	5,6 (1) (4-7)	33,7 (1,2) (32-35)
>29 semanas	5,7 (1) (4-7)	36,2 (1,3) (34-38)
Total	7 (2,6) (4-15)	34,9 (2,1) (32-41)
ROP 2		
<27 semanas	8,4 (2) (4-15)	33,8 (2) (29-41)
27-29 semanas	7,5 (3) (3-19)	35,4 (2,9) (31-46)
>29 semanas	5,5 (2,1) (1-10)	35,8 (2) (33-40)
Total	7,6 (2,7) (1-19)	34,8 (2,6) (29-46)
ROP 3		
<27 semanas	13,4 (3,2) (9-23)	38,2 (3,3) (34-49)
27-29 semanas	11,5 (2,9) (7-18)	38,8 (2,9) (34-45)
>29 semanas	7,3 (2,3) (6-10)	37,7 (2,1) (36-40)
Total	12,5 (3,3) (6-23)	38,4 (3,1) (34-49)
ROP regresión		
<27 semanas	17,1 (5,1) (10-32)	42,5 (5,1) (35-57)
27-29 semanas	13,5 (4,5) (6-27)	41,3 (4,4) (35-54)
>29 semanas	10,2 (3,4) (2-20)	40,6 (3,4) (35-50)
Total	14,5 (5,2) (2-32)	41,7 (4,6) (35-57)
Tratamiento con láser		
<27 semanas	13,4 (2,4) (10-19)	38,3 (2,3) (35-44)
27-29 semanas	11,7 (2,2) (7-16)	39,2 (2,2) (35-44)
>29 semanas	8,3 (1,5) (7-10)	38,7 (1,5) (37-40)
Total	12,6 (2,6) (7-19)	38,6 (2,3) (35-44)

Media (desviación típica) (mínimo-máximo) en semanas.

Figura 21. Gráfica de la distribución (en porcentaje) de los prematuros respecto a la edad gestacional y al inicio de la retinopatía (sin tener en cuenta el estadio) según la edad postnatal.

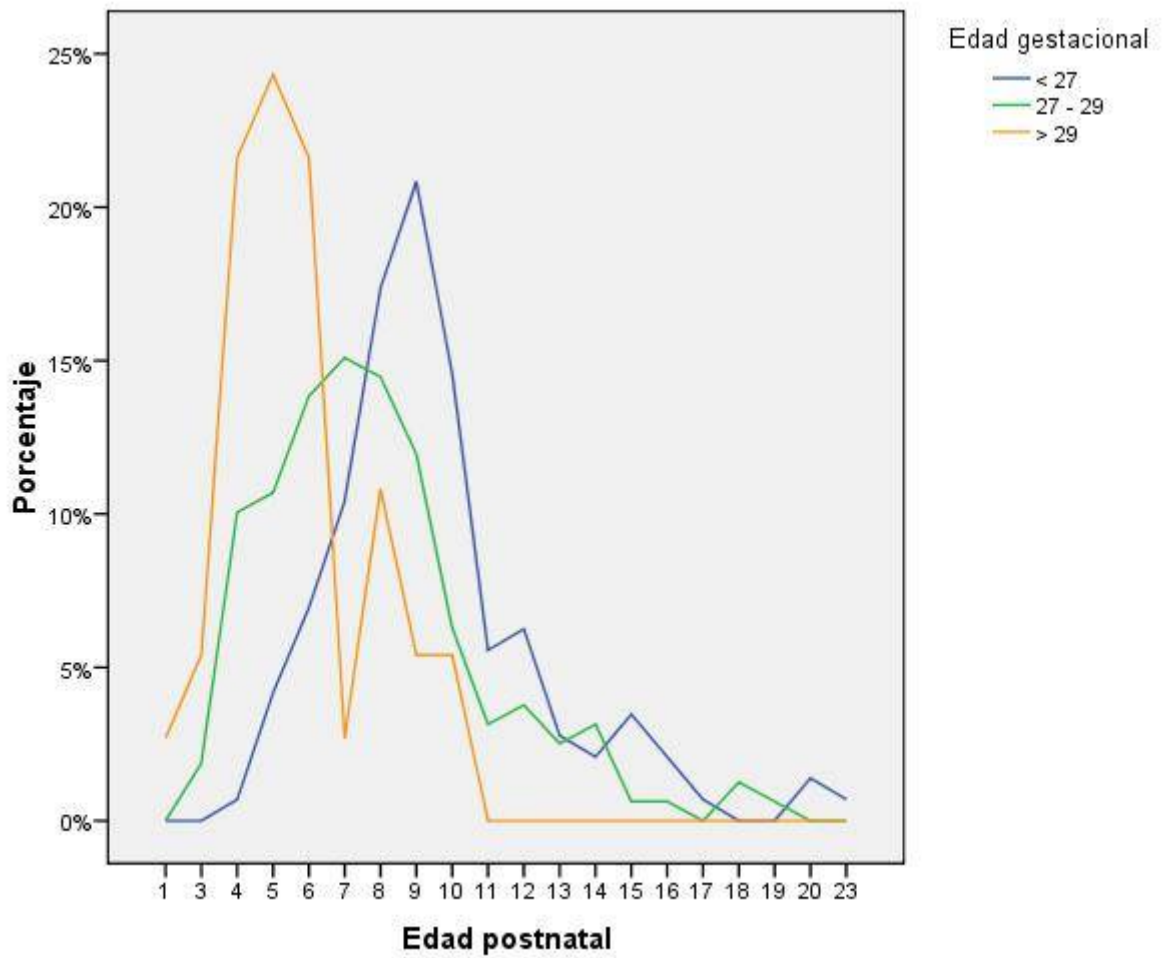


Figura 22. Gráfica de la distribución (en porcentaje) de los prematuros respecto a la edad gestacional y al inicio de la retinopatía (sin tener en cuenta el estadio) según la edad postmenstrual.

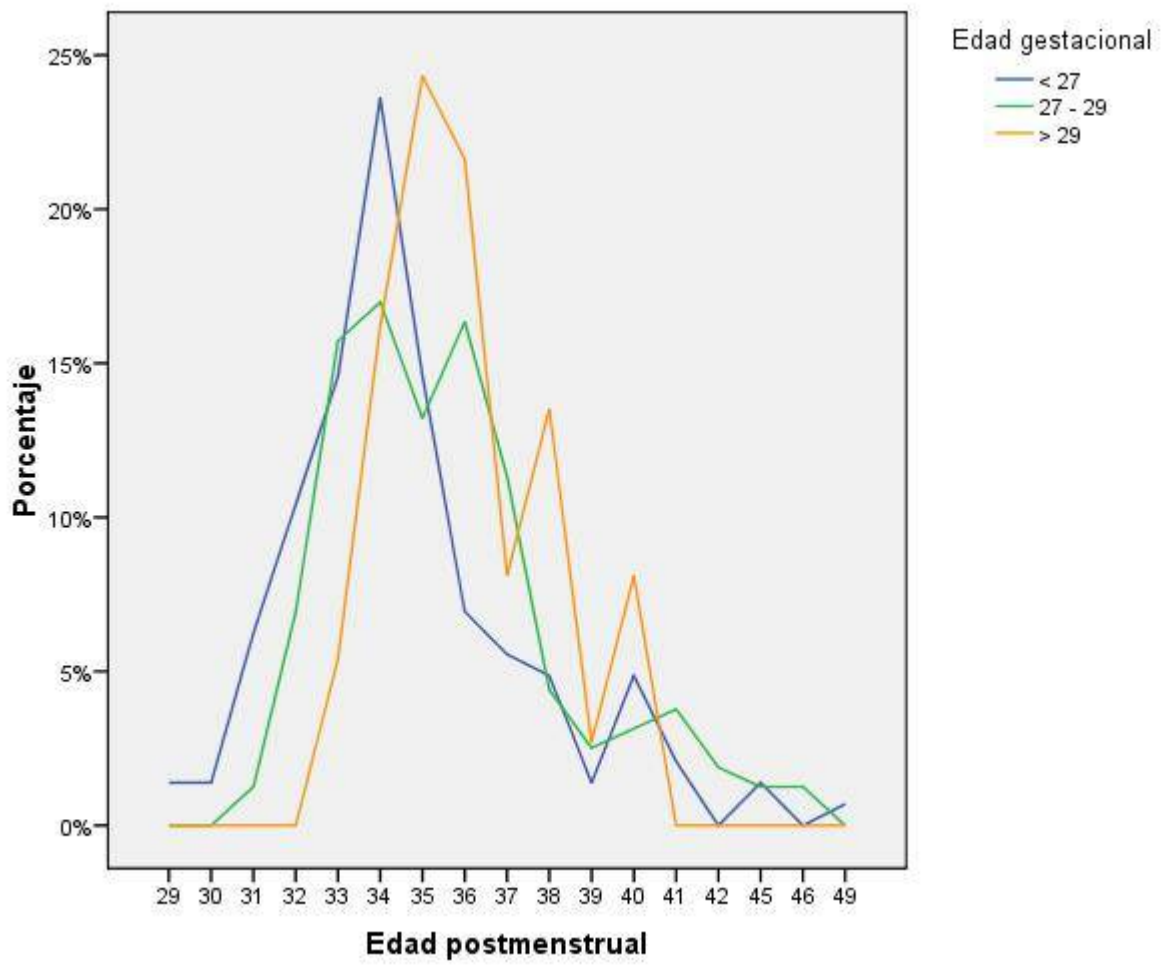


Tabla 40. Distribución de los pacientes por peso al nacimiento y el momento de inicio de los diferentes estadios de la retinopatía, regresión espontánea de la misma y realización del láser respecto a la edad postnatal y la edad postmenstrual.

	Edad postnatal	Edad postmenstrual
ROP 1		
≤750 g	7 (2) (5-10)	34,4 (0,9) (34-36)
751-1000 g	8,2 (3) (5-15)	36 (2,4) (33-41)
1001-1250 g	5,2 (1,3) (4-7)	33,4 (1,3) (32-35)
>1250 gr	6 (0) (6-6)	36 (0) (36-36)
Total	7 (2,6) (4-15)	34,9 (2,1) (32-41)
ROP 2		
≤750 g	8,9 (2,3) (5-18)	35,2 (2,6) (32-46)
751-1000 g	7,6 (2,7) (3-19)	34,4 (2,8) (29-46)
1001-1250 g	6,7 (2,4) (1-13)	35 (2,2) (31-40)
>1250 g	6,2 (3) (3-14)	35,2 (2,8) (32-42)
Total	7,6 (2,7) (1-19)	34,8 (2,6) (29-46)
ROP 3		
≤750 g	13 (2,7) (9-20)	38,3 (2,7) (34-45)
751-1000 g	12,7 (3,8) (7-23)	38,8 (3,7) (34-49)
1001-1250 g	10,2 (2,7) (6-13)	37,6 (0,9) (37-39)
>1250 g	8,5 (2,4) (6-11)	37 (2,6) (34-40)
Total	12,5 (3,3) (6-23)	38,4 (3,1) (34-49)
ROP regresión		
≤750 g	16,9 (5,2) (8-28)	43,1 (4,8) (35-53)
751-1000 g	14,9 (5,1) (6-32)	41,7 (4,8) (35-57)
1001-1250 g	12,3 (4,4) (2-27)	40,6 (4,1) (35-53)
>1250 g	11,3 (3,8) (7-20)	40,3 (3,4) (35-47)
Total	14,5 (5,2) (2-32)	41,7 (4,6) (35-57)
Tratamiento con láser		
≤750 g	13,4 (2,4) (10-19)	38,9 (2,4) (35-44)
751-1000 g	12,1 (2,4) (7-17)	38,3 (2,3) (35-44)
1001-1250 g	12,2 (3,8) (8-17)	39,7 (2,2) (38-43)
>1250 g	9,5 (1,9) (7-11)	38 (1,8) (36-40)
Total	12,6 (2,6) (7-19)	38,6 (2,3) (35-44)

Media (desviación típica) (mínimo-máximo) en semanas.

Figura 23. Gráfica de la distribución (en porcentaje) de los prematuros respecto al peso al nacimiento y al inicio de la retinopatía (sin tener en cuenta el estadio) según la edad postnatal.

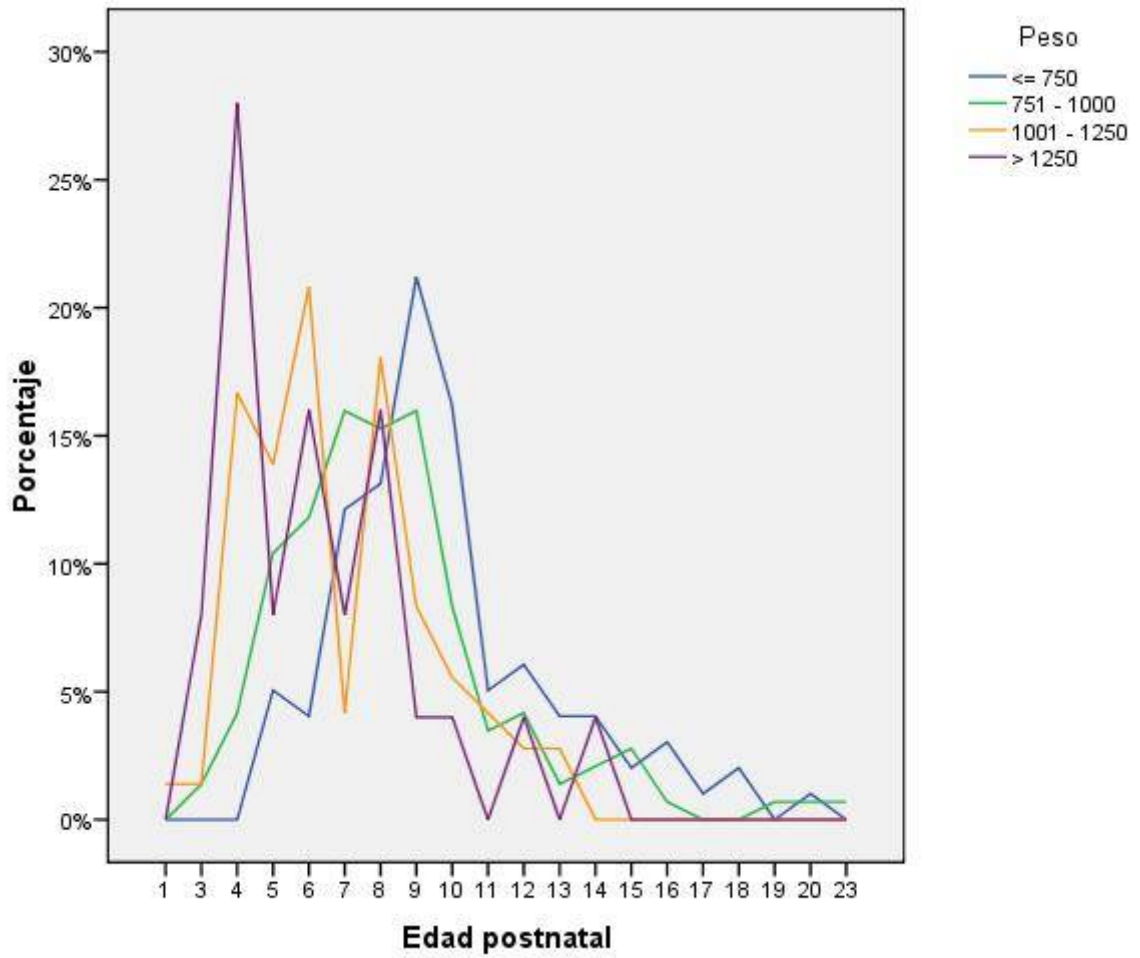
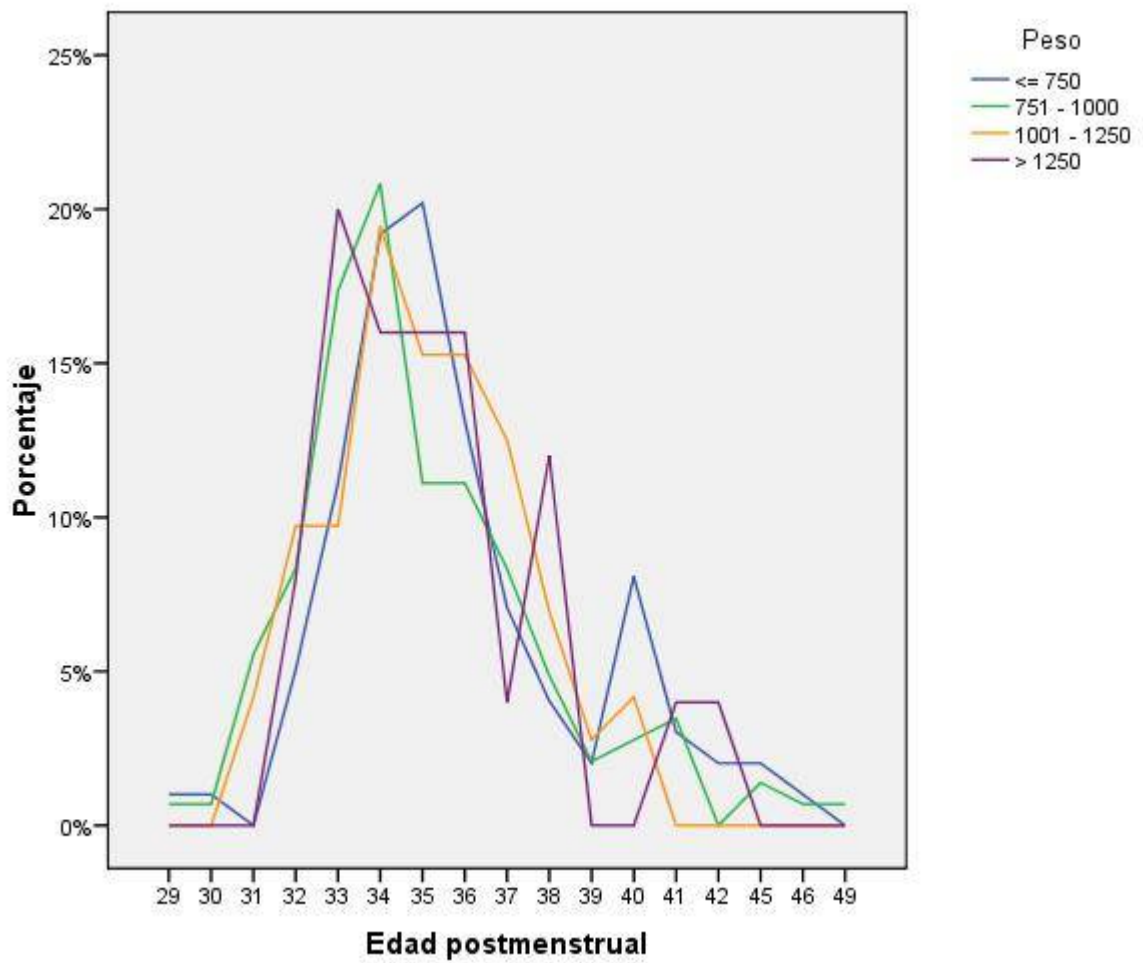


Figura 24. Gráfica de la distribución (en porcentaje) de los prematuros respecto al peso al nacimiento y al inicio de la retinopatía (sin tener en cuenta el estadio) según la edad postmenstrual.



El resultado anatómico de los pacientes tratados con láser se valoró a los nueve meses de edad postnatal sobre un total de 108 ojos, dado que seis pacientes (12 ojos) no completaron el seguimiento. Dieciséis ojos (14,8%) presentaron una mala respuesta anatómica, la cual fue leve (una ectopia macular leve y/o una distorsión del árbol vascular leve o moderada) en doce ojos. En la tabla 41 y 42, se exponen las características de las retinopatías según si el resultado anatómico fue normal o alterado y cuando fue anormal se valoró la gravedad del mismo (leve o no leve). Solo se observan diferencias significativas respecto a la zona donde se localiza la retinopatía, cuando más posterior es la retinopatía mayor riesgo de presentar un resultado anatómico alterado, pero no se relaciona con la gravedad del mismo; no existen diferencias entre la respuesta anatómica y las características de la retinopatía cuando se indicó el láser (umbral, preumbral tipo 1 o preumbral tipo 2), aunque todos los ojos tratados en preumbral tipo 2 tiene un resultado anatómico normal. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad gestacional y al peso al nacimiento en relación a la respuesta anatómica de los ojos tratados con láser, aunque merece la pena mencionar que el resultado anatómico alterado acontece principalmente en los prematuros más inmaduros, 72% tienen una edad gestacional menor de 27 semanas y 63% un peso al nacimiento menor de 751 gramos; (tabla 43) se ha considerado que un prematuro tiene una mala respuesta anatómica si cualquiera de sus ojos la presenta.

Por otro lado, se han identificado los 16 ojos con un resultado anatómico desfavorables y se ha expuesto de forma individualizada la edad gestacional y el peso al nacimiento de cada paciente, las características de la retinopatía en el momento que se indicó el tratamiento y la respuesta anatómica específica en cada caso. (Tabla 44) Se observa que un 43,7% de los ojos con respuesta anatómica anormal y el 100% de las respuestas anatómicas alteradas no leves acontecen en el 2002. También, se ha valorado la respuesta anatómica en función del año en que se realizó el láser, buscando si el aprendizaje en la utilización del láser de diodo adaptado a un oftalmoscopio indirecto para realizar la fotocoagulación de la retina avascular podía influir en los resultados anatómicos. (Tabla 45)

Tabla 41. Características de la retinopatía según si el resultado anatómico fue normal o alterado a los nueve meses de edad postnatal.

			Resultado anatómico		Total
			Normal	Alterado	
Zona ROP	I	Recuento	0	2	2
		% dentro de ZONA	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de RESULTADO	0,0%	12,5%	1,9%
	II posterior	Recuento	61	11	72
		% dentro de ZONA	84,7%	15,3%	100,0%
		% dentro de RESULTADO	66,3%	68,8%	66,7%
	II anterior	Recuento	31	3	34
		% dentro de ZONA	91,2%	8,8%	100,0%
		% dentro de RESULTADO	33,7%	18,8%	31,5%
Total	Recuento	92	16	108	
	% dentro de ZONA	85,2%	14,8%	100,0%	
	% dentro de RESULTADO	100,0%	100,0%	100,0%	
Características ROP al indicar tratamiento	ROP umbral	Recuento	56	10	66
		% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	84,8%	15,2%	100,0%
		% dentro de RESULTADO	60,9%	62,5%	61,1%
	ROP preumbral 1	Recuento	24	6	30
		% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de RESULTADO	26,1%	37,5%	27,8%
	ROP preumbral 2	Recuento	12	0	12
		% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de RESULTADO	13,0%	0,0%	11,1%
Total	Recuento	92	16	108	
	% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	85,2%	14,8%	100,0%	
	% dentro de RESULTADO	100,0%	100,0%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
Zona	0,002
Características ROP	0,255

Tabla 42. Características de la retinopatía según la gravedad del resultado anatómico a los nueve meses de edad postnatal.

			Gravedad resultado anatómico		Total
			Leve	No leve	
Zona ROP	I	Recuento	2	0	2
		% dentro de ZONA	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	16,7%	0,0%	12,5%
	II posterior	Recuento	7	4	11
		% dentro de ZONA	63,6%	36,4%	100,0%
		% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	58,3%	100,0%	68,8%
	II anterior	Recuento	3	0	3
		% dentro de ZONA	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	25,0%	0,0%	18,8%
Total	Recuento	12	4	16	
	% dentro de ZONA	75,0%	25,0%	100,0%	
	% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	100,0%	100,0%	100,0%	
Características ROP al indicar tratamiento	ROP umbral	Recuento	6	4	10
		% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	60,0%	40,0%	100,0%
		% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	50,0%	100,0%	62,5%
	ROP preumbral 1	Recuento	6	0	6
		% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	50,0%	0,0%	37,5%
Total	Recuento	12	4	16	
	% dentro de CARACTERÍSTICAS ROP	75,0%	25,0%	100,0%	
	% dentro de GRAVEDAD RESULTADO	100,0%	100,0%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
Zona	0,298
Características ROP	0,074

Tabla 43. Distribución de los pacientes por edad gestacional y peso al nacimiento en relación al resultado anatómico (normal o alterado) a los nueve meses de edad postnatal.

			Resultado anatómico		Total
			Normal	Alterado	
EG (s)	<27	Recuento	26	8	34
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	56,5%	72,7%	59,6%
	27-29	Recuento	18	2	20
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	39,1%	18,2%	35,1%
	>29	Recuento	2	1	3
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	4,3%	9,1%	5,3%
Total		Recuento	46	11	57
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	100,0%	100,0%	100,0%
Peso (g)	≤750*	Recuento	21	7	28
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	45,7%	63,6%	49,1%
	750-1000	Recuento	19	3	22
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	41,3%	27,3%	38,6%
	1001-1250	Recuento	4	0	4
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	8,7%	0,0%	7,0%
	>1250	Recuento	2	1	3
% dentro de RESULTADO ANATÓMICO		4,3%	9,1%	5,3%	
Total		Recuento	46	11	57
		% dentro de RESULTADO ANATÓMICO	100,0%	100,0%	100,0%

S: semanas.

*Se han agrupado los prematuros con peso al nacimiento ≤750g en un solo subgrupo, dado que solo habían cuatro pacientes con menos de 500 g.

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
EG	0,391
Peso	0,499

Tabla 44. Características de los ojos con un resultado anatómico anormal a los nueve meses de edad postnatal.

Caso	Sexo	EG (s)	Peso (g)	Año láser	Ojo	ROPt	Zona	Nº Láser	Anti-VEGF	Resultado anatómico
1	F	23	420	2002	OD	U	IIp	2	No	Pliegue retina / EM +3 / DV +3
2	F	24	620	2002	OD	U	IIp	1	No	Pliegue retina / EM +3 / DV +3
					OI	U	IIp	1	No	DR localizado / EM +2 / DV +2
3	M	26	680	2002	OD	U	IIp	1	No	EM +1 / DV +1
					OI	U	IIp	1	No	EM +3 / DV +2
4	M	30	1460	2002	OD	PU-1	IIa	1	No	DV +1
					OI	U	IIa	1	No	DV +2
5	M	25	760	2003	OI	U	IIp	1	No	EM +1
6	F	27	730	2004	OI	U	IIa	1	No	EM +1 / DV +2
7	F	25	620	2006	OD	U	IIp	1	No	EM +1 / DV +1
8	F	25	640	2006	OD	U	IIp	1	No	DV +1
9	F	27	900	2006	OD	PU-1	IIp	1	No	EM +1 / DV +2
					OI	PU-1	IIp	1	No	DV +1
10	F	25	860	2007	OD	PU-1	IIp	1	No	EM +1 / DV +1
11	F	24	570	2008	OD	PU-1	I	2	Si	EM +1 / DV +2
					OI	PU-1	I	2	No	EM +1 / DV +2

F: femenino; M: masculino; EG: edad gestacional; s: semanas; ROPt: características de la retinopatía cuando se indica el láser; U: umbral; PU1: preumbral tipo 1; IIp: zona II posterior; IIa: zona II anterior; anti-VEGF: bevacizumab intravítreo; EM: ectopia macular (+1: leve; +2: moderada; +3: grave); DV: distorsión vascular (+1: leve; +2: moderada; +3: grave); DR: desprendimiento de retina. En rojo se han resaltado los resultados anatómicos no leves.

Tabla 45. Relación entre el año en que se realizó el láser y la respuesta anatómica a los nueve meses de edad postnatal.

			Resultado anatómico		Total
			Normal	Alterado	
Año láser	2002	Recuento	16	7	23
		% dentro de AÑO LÁSER	69,6%	30,4%	100,0%
	2003	Recuento	9	1	10
		% dentro de AÑO LÁSER	90,0%	10,0%	100,0%
	2004	Recuento	12	1	13
		% dentro de AÑO LÁSER	92,3%	7,7%	100,0%
	2005	Recuento	12	0	12
		% dentro de AÑO LÁSER	100,0%	0,0%	100,0%
	2006	Recuento	23	4	27
		% dentro de AÑO LÁSER	85,2%	14,8%	100,0%
	2007	Recuento	18	1	19
		% dentro de AÑO LÁSER	94,7%	5,3%	100,0%
	2008	Recuento	2	2	4
		% dentro de AÑO LÁSER	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Recuento	92	16	108
		% dentro de AÑO LÁSER	85,2%	14,8%	100,0%

Se ha valorado el tiempo (en semanas cumplidas) entre que se realiza el láser y se resuelve la enfermedad plus (distribución no normal), el polo posterior se normalizó en 1 (0-3) semanas en el grupo con una buena respuesta anatómica mientras que los ojos con mala respuesta anatómica lo hicieron en 4 (1-10) semanas, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Pero cuando se valora la desaparición de la enfermedad plus según la gravedad del resultado anatómico, esta desaparece en 4 (1-10) semanas en los casos leves y en 3,5 (3-5) semanas en los no leves ($p = 0,931$).

El estudio se ha dividido en dos periodos de tiempo (2001-2004 y 2005-2007) para valorar si existían diferencias respecto a las variables: desarrollo de retinopatía, gravedad de la misma, presencia de enfermedad plus, realización de láser y motivo de realización del láser. La edad gestacional media fue de 28,5 (2,1) semanas en el primer periodo (2001-2004) y 28 (2,4) semanas en el segundo periodo (2005-2007) y el peso al nacimiento medio fue de 1051,3 (271,2) y 999,2 (272,5) gramos respectivamente. Solo se han detectado diferencias respecto a la presencia de enfermedad plus que es más frecuente

en el primer periodo y la indicación del láser que en el primer periodo se realizaba mayoritariamente cuando la retinopatía cumplía características umbral, mientras que en el segundo periodo aumentan las retinopatías tratadas en preumbral tipo 1 y tipo 2. (Tabla 46 y 47)

Tabla 46. El desarrollo de retinopatía, la gravedad de la retinopatía y la presencia de enfermedad plus en los dos periodos de tiempo en que se ha dividido el estudio.

			Periodo de tiempo		Total
			2001-2004	2005-2007	
ROP	Sí	Recuento	153	187	340
		% dentro de TIEMPO	48,4%	53,6%	51,1%
	No	Recuento	163	162	325
		% dentro de TIEMPO	51,6%	46,4%	48,9%
Total	Recuento	316	349	665	
	% dentro de TIEMPO	100,0%	100,0%	100,0%	
ROP grave	Sí	Recuento	37	43	80
		% dentro de TIEMPO	24,2%	23,0%	23,5%
	No	Recuento	116	144	260
		% dentro de TIEMPO	75,8%	77,0%	76,5%
Total	Recuento	153	187	340	
	% dentro de TIEMPO	100,0%	100,0%	100,0%	
Enf Plus	Sí	Recuento	31	21	52
		% dentro de TIEMPO	20,3%	11,2%	15,3%
	No	Recuento	122	166	288
		% dentro de TIEMPO	79,7%	88,8%	84,7%
Total	Recuento	153	187	340	
	% dentro de TIEMPO	100,0%	100,0%	100,0%	

Prueba de chi-cuadrado	
Variable	Valor p
ROP	0,183
ROP grave	0,797
Enf Plus	0,021

Tabla 47. Números de ojos tratados con láser y la indicación del mismo según el periodo de tiempo en que se realizó el tratamiento.

			Periodo de tiempo		Total
			2002-2004	2005-2007	
Láser	Sí	Recuento	56	64	120
		% dentro de TIEMPO	8,9%	9,2%	9,0%
	No	Recuento	576	634	1210
		% dentro de TIEMPO	91,1%	90,8%	91,0%
Total		Recuento	632	698	1330
		% dentro de TIEMPO	100,0%	100,0%	100,0%
Indicación láser	ROP umbral	Recuento	46	26	72
		% dentro de TIEMPO	82,1%	40,6%	60,0%
	ROP preumbral 1	Recuento	8	28	36
		% dentro de TIEMPO	14,3%	43,8%	30,0%
	ROP preumbral 2	Recuento	2	10	12
		% dentro de TIEMPO	3,6%	15,6%	10,0%
Total		Recuento	56	64	120
		% dentro de TIEMPO	100,0%	100,0%	100,0%

Variable	Valor p
Láser	0,845
Indicación láser	<0,001

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La supervivencia de los grandes prematuros en los países desarrollados ha aumentado en las últimas dos décadas sobre todo por la utilización de los corticoides prenatales y el surfactante postnatal, y las mejoras técnicas en su cuidado. La retinopatía del prematuro es una de las múltiples complicaciones, inherentes a la inmadurez, que pueden presentar estos pacientes, aunque su fisiopatología no está totalmente aclarada se intuye que en su desarrollo influye el periodo prenatal (retraso de crecimiento intrauterino, estado sistémico de la madre, etcétera), el ambiente neonatal durante las primeras semanas de vida y la comorbilidad postnatal asociada. Tanto la incidencia como la gravedad de la retinopatía están estrechamente relacionadas con la inmadurez y raramente se identifican, en nuestro medio, en recién nacidos con un peso al nacimiento mayor de 1500 gramos o una edad gestacional mayor de 32 semanas.

Nuestra tasa de mortalidad global, en los dos primeros meses de vida, fue de un 15,6% con una tendencia descendente a lo largo de los años del estudio, con la excepción del año 2006, posiblemente, por un aumento de prematuros con menor edad gestacional y peso al nacimiento, cuya causa no hemos sabido identificar. Es difícil comparar las tasas de mortalidad entre las diferentes publicaciones por las diferencias en la definición de la misma, se debe tener en cuenta las características de la población estudiada (sobre todo la edad gestacional y el peso al nacimiento), el periodo de tiempo al que hace referencia (dentro del primer mes de vida, antes del primer examen oftalmológico, etcétera) y los años en que se ha realizado el estudio, dado que en algunas series se constata una mayor tasa de supervivencia en la última década y lo relacionan con los avances constantes en el cuidado del paciente prematuro.

Revisando la literatura internacional, en un estudio realizado en una región de Holanda en prematuros con edad gestacional menor de 32 semanas y peso al nacimiento menor de 1500 gramos la tasa de mortalidad, antes de la realización del primer control oftalmológico (a las cinco semanas de vida), fue

de un 13,1% en el periodo 1991-1995 y 7,7% en el periodo 2001-2005.⁶¹ En otro estudio holandés, pero esta vez realizado en una única Unidad de Neonatología y centrado en los prematuros con edad gestacional menor de 30 semanas, la tasa de mortalidad en el primer año de vida fue de 15,2% (1991-1996), 16,3% (1997-2001) y 10,9% (2002-2006).⁶² En un estudio realizado en Dinamarca en prematuros con edad gestacional menor de 32 semanas, la tasa de mortalidad en el primer año de vida fue de 13,3% durante los diez años del estudio (1996-2005), pero no encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia en los dos periodos de tiempo en que se había dividido el mismo (1996-2000 y 2001-2006).⁶³ Un estudio prospectivo centrado en recién nacidos con edad gestacional menor de 32 semanas realizado en Europa en el 2003, *MOSAIC study (The Models of Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Births)*, pone de manifiesto que la mortalidad y la morbilidad difieren entre las diferentes regiones europeas, siendo la tasa de mortalidad media de 14,2%, pero ésta es el doble en las regiones con alta mortalidad (18-20%) respecto a aquellas con baja mortalidad (7-9%).⁶⁴ Revisando las publicaciones nacionales, en un estudio que incluía todos los recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos que ingresaron entre el 2002 y el 2006 en 68 unidades de cuidados intensivos de hospitales adscritos a la Red Nacional Española SEN 1500, la tasa de mortalidad general fue del 15,6%.⁶⁵

La administración materna de corticoides, ante la amenaza de un parto prematuro, disminuye la mortalidad neonatal, favorece la maduración pulmonar del feto y reduce la incidencia y gravedad de la hemorragia intraventricular en el recién nacido, y por ello su uso está estandarizado en las Unidades de Neonatología desde la década de los años 90. Correlacionando esta variable con la retinopatía, sorprende que en nuestro estudio la administración prenatal de corticoides sea un factor de riesgo estadísticamente significativo del desarrollo de retinopatía. Posiblemente este resultado sea debido a que la edad gestacional es un factor de confusión, han recibido más corticoides prenatales el subgrupo de menor edad gestacional (<27 semanas) y esto nos podría haber provocado esta mayor tasa de retinopatía. En la bibliografía, la mayoría de publicaciones no encuentra diferencias entre el desarrollo de retinopatía y la administración o no de corticoides prenatales,⁶⁶ pero mientras

que en un estudio la administración de corticoides protege del desarrollo de ROP en estadio 2 o peor,⁶⁷ otro estudio muestra un resultado similar al nuestro.⁶⁸ Incluso, en un estudio realizado en Suecia encuentran que el tratamiento completo con corticoides prenatales aumenta el riesgo de ROP grave.⁶⁹

El hospital materno-infantil Vall d'Hebron es un centro de referencia de embarazos de alto riesgo y por ello tenemos una tasa elevada de embarazos múltiples (40,3%), comparándolo con otros estudios como el *CRYO-ROP study* (18,6%),⁷⁰ *ET-ROP study* (26,3%)⁷¹ y un estudio poblacional y prospectivo en Suecia (19%).⁷² De todos modos en nuestra población el embarazo múltiple no es un factor de riesgo de patología retiniana coincidiendo con lo referenciado en la mayoría de la literatura mencionada previamente. Pero los resultados de un estudio realizado en Dinamarca, que tenía un alto porcentaje de embarazos múltiples (43,7%), mostraban que la edad gestacional, el sexo masculino y el embarazo múltiple eran factores de riesgo de ROP grave que requería tratamiento.⁶³

Los resultados de nuestro estudio reflejan que el sexo no se correlaciona con el desarrollo de retinopatía, ni con la gravedad de la misma, ni con la presencia de enfermedad plus, que coincide con lo publicado en los dos principales estudios multicéntricos americanos.^{70,71} Pero sorprende que el sexo masculino sea junto con la inmadurez y el retraso de crecimiento intrauterino uno de los tres principales factores de riesgo de desarrollar una ROP grave en un estudio realizado en Nueva Zelanda y Australia.⁷³ Sus hallazgos, al igual que los de otra publicación que refiere que el sexo femenino confiere más posibilidades de sobrevivir siendo un gran prematuro, podrían explicarse por diferencias hormonales entre ambos sexos. El estudio danés, citado anteriormente, también considera el sexo masculino un factor de riesgo.⁶³ Además, se ha encontrado un mayor déficit visual en prematuros del sexo masculino, con edad gestacional menor de 25 semanas, en un estudio realizado en Suecia.⁷⁴

Aunque existen múltiples causas que podrían provocar una alteración en el crecimiento del feto (infecciones, sustancias tóxicas, etcétera), la disfunción

útero-placentaria es considerada la principal causa del retraso de crecimiento intrauterino en países occidentales. A lo largo de los años, ha existido controversia respecto a como influía el tener un peso bajo para la edad gestacional respecto a la morbilidad perinatal que mostraban estos pacientes. En los años 80, se postulaba que los fetos en el contexto de un retraso de crecimiento intrauterino presentaban una maduración pulmonar acelerada dado que había una síntesis aumentada del surfactante intrauterino, que se interpretó en respuesta al estrés intrauterino al que estaba sometido el feto, y esto se correlacionó con que estos pacientes tenían menor riesgo de presentar síndrome de distrés respiratorio y hemorragias intraventriculares.⁷⁵ Pero actualmente, se postula que los beneficios del estrés intrauterino secundarios a la disminución de la perfusión útero-placentaria quedan superados por el efecto nocivo que representa la restricción en la llegada de oxígeno y nutrientes que provoca una hipoxia y una acidosis fetal, y por ello estos pacientes presentan mayor tasa de mortalidad y morbilidad que aquellos con peso adecuado para su edad gestacional.^{76,77,78}

Cuando se revisa la bibliografía, valorando si el peso bajo para la edad gestacional influye en la morbilidad ocular, existen resultados contradictorios, mientras que unos encuentran una asociación con ROP y ROP grave,^{61,63,79,80} otros no la observan.⁸¹ En nuestra serie, los prematuros con peso bajo para su edad gestacional representan un 28,3% de la población y llama la atención que su puntuación de Apgar sea más alta, de forma significativa, que los que presentan un peso adecuado para su edad gestacional, posiblemente relacionado con el estrés intrauterino al que están sometidos. Estos pacientes solo tienen mayor riesgo de presentar enfermedad plus respecto a los prematuros con peso adecuado para su edad gestacional. Cuando el estudio se acota al grupo de menor edad gestacional (<27 semanas) no existen diferencias respecto a la incidencia de retinopatía, ni su gravedad, ni la presencia de enfermedad plus, pero los prematuros con un peso bajo presentan mayor porcentaje de enfermedad plus (33,3% versus 19%), similar a lo comentado al estudiar esta variable de forma global, pero en esta ocasión los resultados no alcanzan una significación estadística. Si nos centramos en el subgrupo de los de menor peso (≤ 750 gramos) se observa que los prematuros

con peso bajo para su edad gestacional presentan menos retinopatía de forma significativa. Por otro lado, solo 32,1% presenta ROP grave respecto al 44,2% de los de un peso adecuado, aunque este resultado no es estadísticamente significativo. Por los resultados obtenidos, se podría concluir que tener un peso bajo para la edad gestacional en el subgrupo de menor peso (≤ 750 gramos) sería un factor de protección de desarrollar una retinopatía.

La puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, y la reanimación en la sala de partos se relacionan de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de retinopatía, con la gravedad de la misma y con la presencia de enfermedad plus. Lo que pone de manifiesto que cuanto más grave está el recién nacido inicialmente mayor morbilidad ocular.

Al analizar la morbilidad asociada a la prematuridad en nuestra población, observamos que el síndrome de distrés respiratorio es la patología más frecuente (83,7%) seguida de la anemia definida como la necesidad de transfusiones de concentrado de hematíes (61,5%) y la sepsis (60,7%), mientras que la retinopatía del prematuro ocupa el cuarto lugar, presentándose en un 51,1% de los prematuros. (Fig. 18) Un estudio realizado en Estados Unidos entre 1997 y el 2002 muestra que el distrés respiratorio seguido de la infección perinatal son las complicaciones más frecuente que presentan los recién nacidos que están ingresados más de 14 días,⁸² los mismos resultados se obtienen en un segundo estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos pero esta vez entre 1997 y el 2005 en prematuros con ingreso hospitalario mayor de 28 días.⁸³ La tasa de mortalidad ha disminuido en las dos últimas décadas gracias a la mejora en los cuidados perinatales como se ha referido previamente, pero dicho aumento en la supervivencia ha comportado un incremento en la tasa de morbilidad y secuelas a largo plazo. El reto actual es mejorar la supervivencia pero asociada a una menor morbilidad.⁶⁵

Respecto a la variable síndrome de distrés respiratorio subdivida en leve, moderada y grave existen diferencias estadísticamente significativas respecto al desarrollo de retinopatía y su gravedad, pero no respecto a la presencia de enfermedad plus. Si analizamos la variable administración de oxígeno los

resultados son superponibles a los del síndrome de distrés respiratorio. La administración de surfactante y la ventilación mecánica son factores de riesgo de desarrollar una ROP, una ROP grave y la presencia de enfermedad plus. Mientras que la utilización de CPAP solo es factor de riesgo de desarrollar una retinopatía. Este último dato llama la atención, dado que parecería obvio que el factor de riesgo de desarrollar una patología retiniana es el oxígeno y no la forma de administrarlo, evidentemente deben existir factores de confusión entre todas estas variables y por otro lado, podría indicar que la administración de oxígeno y el síndrome de distrés respiratorio sean factores de riesgo independientes.

La administración de oxígeno se ha analizado teniendo en cuenta las dos definiciones de displasia broncopulmonar, tanto valorando la variable de una manera como de la otra el hecho que un prematuro presente una displasia broncopulmonar es un factor de riesgo de ROP, ROP grave y enfermedad plus, siendo esto coherente con el hecho que el oxígeno, administrado en el primer mes de vida, se considera un factor independiente de ROP y la mayoría de estos pacientes con displasia broncopulmonar necesitan oxígeno desde el nacimiento.⁸⁴ Un meta-análisis sobre la saturación de oxígeno alta o baja y la retinopatía del prematuro grave concluye que posiblemente saturaciones bajas de oxígeno en la fase I de la ROP y saturaciones altas en la fase II de la ROP ofrecerían una mayor protección frente al desarrollo de una ROP grave, que cualquiera de ellas (bajas saturaciones de oxígeno de forma precoz o altas saturaciones de forma tardía) por separado.⁸⁵

El papel que juegan la anemia y las transfusiones sanguíneas respecto a la retinopatía del prematuro es controvertido. Cada tejido responde de manera diferente ante la anemia, concretamente los vasos de la retina y del cerebro tienen capacidad de autorregulación y por lo tanto se vasodilatan para aumentar el flujo sanguíneo y mejorar la oxigenación del tejido en condiciones de anemia. Pero en los prematuros, dado que la vascularización de la retina es incompleta, este mecanismo no funciona y, además, los vasos coroideos no tienen esta capacidad de autorregulación, por lo que ante una anemia se produciría una hipoxia retiniana que es la desencadenante de la fase

proliferativa de la retinopatía. En algunos estudios se sugiere que la anemia al exacerbar la hipoxia retiniana y las transfusiones sanguíneas seriadas al aumentar el estrés oxidativo podrían ser ambos factores de riesgo independientes de ROP. Gaynon MW⁸⁶ refiere que las transfusiones sanguíneas entre la segunda y la cuarta semana de vida serían un factor de riesgo de retinopatía al aumentar el estrés oxidativo dado que durante este periodo los vasos de la retina son más sensibles al insulto oxidativo, pero su administración de forma más tardía tendría un efecto beneficioso evitando la progresión de la retinopatía preumbral. Mientras que Romagnoli C⁸⁴ considera que las transfusiones de sangre son siempre un factor de riesgo de retinopatía. En nuestro estudio, la anemia y las transfusiones sanguíneas son factores de riesgo de forma estadísticamente significativa de desarrollar ROP, ROP grave y enfermedad plus, pero no se pueden analizar de forma independiente dado que hemos definido la anemia como aquella que precisa transfusiones sanguíneas.

La presencia de un ductus arterioso permeable se ha relacionado con un riesgo aumentado de enfermedad pulmonar crónica, hemorragia pulmonar y enterocolitis necrotizante. Las prostaglandinas están consideradas como el principal factor responsable de que el ductus arterioso permanezca permeable, pero un 30% de los ductus no se cierran a pesar del tratamiento médico con indometacina, un inhibidor de la producción de prostaglandinas, por lo que se cree que otros mecanismos intervienen en su patogenia. Parece ser que la indometacina, cuando se administra a dosis mayores de las convencionales, se asocia con un mayor desarrollo de ROP.⁸⁷ En nuestro estudio, el ductus arterioso permeable se relaciona de forma significativa con el desarrollo de una retinopatía, su gravedad y la presencia de enfermedad plus.

La leucomalacia periventricular (LPV) y la hemorragia intraventricular (HIV) son las principales complicaciones del sistema nervioso central asociadas a la prematuridad. La LPV acontece en prematuros con edad gestacional menor de 32 semanas dado las características únicas de la anatomía del cerebro inmaduro (vascularización de la sustancia blanca incompleta y la presencia de oligodendrocitos inmaduros, pre-oligodendrocitos, muy sensibles a la isquemia y a la infección) y consiste en una necrosis de la sustancia blanca en los

territorios frontera debido a una isquemia arterial. Su incidencia en prematuros de menos de 1500 gramos es de un 3-15%.⁸⁸ La HIV se cree que se origina en la microcirculación de la matriz germinal y se produce en la mayoría de los casos en la primera semana de vida. La hipoxia perinatal es uno de los principales factores de riesgo de la HIV dado que altera los mecanismos que regulan el flujo vascular cerebral y por otro lado provoca una producción excesiva de radicales libres.⁸⁹ Su incidencia en menores de 1500 gramos es de un 12%.⁹⁰

En nuestra serie, la LPV se ha diagnosticado en un 14,6% de los prematuros y se ha relacionado con el desarrollo de retinopatía, mientras que la incidencia de HIV ha sido de un 25,4% y se ha asociado con el desarrollo de retinopatía, su gravedad y la presencia de enfermedad plus. Cuando se valora la gravedad de la hemorragia intraventricular, existe una relación directa con la aparición de retinopatía: desarrollan una retinopatía un 45% de los pacientes sin HIV, 65,4% de los pacientes con HIV grado I o II y un 84,8% si la HIV es de grado III o IV. Mientras que cuando se busca una correlación entre la gravedad de la HIV y la del cuadro retiniano (retinopatía grave y/o enfermedad plus), no se encuentra asociación, es decir, la HIV grave (III y IV) no comporta mayor riesgo de retinopatía grave y/o presencia de enfermedad plus que la HIV grado I y II. La mayoría de los estudios encuentran una asociación entre HIV y ROP, pero no entre la gravedad de ambas, coincidiendo con nuestros resultados.^{90,91} Una excepción son Christiansen SP y cols.⁹² que refieren una asociación estadísticamente significativa entre el grado de HIV y el estadio de la retinopatía y además detectan una alta morbilidad ocular (estrabismo, alteración de la motilidad ocular, atrofia óptica y nistagmo) asociada a la HIV de grado III y IV en el grupo de prematuros con peso menor de 1500 gramos y por ello recomiendan un seguimiento oftalmológico más riguroso en estos pacientes.

Los procesos infecciosos en el periodo perinatal y neonatal se han relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad. La susceptibilidad a la infección es debida, principalmente, a la inmadurez e inexperiencia del sistema inmune. La corioamnionitis se ha asociado con rotura prematura de membranas y con

parto prematuro. La sepsis de inicio precoz (en los tres primeros días de vida), la sepsis tardía, la meningitis y la enterocolitis necrotizante (inflamación del tracto gastrointestinal mucho más frecuente en prematuros que en recién nacidos a término) generan en los prematuros una respuesta inflamatoria que puede llevar a un fallo multiorgánico, daño cerebral o incluso muerte.⁹³ En nuestra serie la corioamnionitis y la sepsis se han relacionado de forma estadísticamente significativa con todas las variables estudiadas de patología retiniana, mientras que la enterocolitis necrotizante con el desarrollo de retinopatía y la presencia de enfermedad plus.

La hipotensión suele presentarse de forma concomitante a otras complicaciones asociadas a la prematuridad, tanto como causa como consecuencia del estado sistémico del paciente. La hipotensión y la administración de drogas vasoactivas se han relacionado con el desarrollo de ROP, gravedad de la misma y presencia de enfermedad plus.

Habíamos constatado en la práctica clínica que algunos prematuros empeoraban su retinopatía tras ser intervenidos quirúrgicamente, posiblemente debido al estrés oxidativo secundario a la cirugía y evidentemente, por la patología de base que condicionaba la misma, y por ello se controlan de forma más estricta en el postoperatorio. En nuestra serie un 15,5% de los prematuros han sido intervenidos y presentan de forma significativa más retinopatía y enfermedad plus, aunque es muy difícil atribuir estos resultados, únicamente, a la cirugía.

Los resultados del análisis multivariable muestran que la edad gestacional, el peso al nacimiento, la anemia, la hemorragia intraventricular y la utilización de ventilación mecánica son factores de riesgo independiente del desarrollo de retinopatía. Utilizando estos cinco parámetros de forma conjunta se puede predecir los pacientes que desarrollarán retinopatía de forma correcta en casi un 80%. La edad gestacional y el peso al nacimiento son ambos factores de riesgo independiente, lo que ratifica que se continúen utilizando ambas variables de forma conjunta en nuestro protocolo de cribado, y además solo teniendo en cuenta estas dos variables se clasifica correctamente un 75,9% de

los prematuros que desarrollarán patología retiniana. Pero a la hora de buscar factores que predigan el desarrollo de una retinopatía grave y la presencia de enfermedad plus, solo la edad gestacional y la hipotensión alcanzan significación estadística, pero no tienen un poder adecuado para discriminar aquellas retinopatías que evolucionarán desfavorablemente y requerirán tratamiento.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio multivariable, comprobamos que con solo la edad gestacional y el peso al nacimiento podemos clasificar correctamente la mayoría de los prematuros que desarrollarán una retinopatía, por lo que podríamos suprimir de nuestro protocolo de cribado la segunda premisa que versa: “recién nacido pretérmino superviviente de una enfermedad neonatal grave o intervenido en el primer mes de vida”. Pero con estas dos variables, detectamos los prematuros que desarrollarán retinopatías, muchas de las cuales regresaran espontáneamente, pero no clasifican correctamente aquellas que presentarán una evolución desfavorable. Quizás deberíamos tener en cuenta otros parámetros como predictores de la morbilidad ocular grave, como podría ser la falta de ganancia ponderal en las primeras semanas de vida. La falta de ganancia ponderal y los niveles de IGF están siendo estudiados y parece que podrían ser incluidos en los criterios de cribado de la ROP, pero faltan más estudios para corroborarlo.^{53,94}

Analizando la bibliografía actual respecto a los resultados de los modelos de regresión logística, Lad EM y cols. encontraron que el peso al nacimiento, la raza hispana, el distrés respiratorio y la hemorragia intraventricular eran factores de predicción del desarrollo de ROP en un primer estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos;⁸² mientras que en el segundo estudio fueron el peso al nacimiento, los problemas respiratorios, la hemorragia fetal, la hemorragia intraventricular y las transfusiones sanguíneas.⁸³ Slidsborg C y cols.⁶³ muestran que la edad gestacional, el peso bajo para la edad gestacional, el sexo masculino y el embarazo múltiple son los factores de riesgo de la retinopatía que precisa tratamiento. Austeng D y cols.⁷² encontraron que tanto la edad gestacional como el peso al nacimiento se asocian de forma

independiente con la ROP grave, pero la edad gestacional tiene mayor poder de predicción sobre la gravedad de la retinopatía que el peso al nacimiento.

La retinopatía grave y la enfermedad plus se han valorado como indicativos de evolución desfavorable de la retinopatía. Cuando se revisan los resultados de los análisis bivariados, respecto a las patologías que presentaba el prematuro, la hemorragia intraventricular, la anemia, la sepsis, el ductus arterioso permeable y la hipotensión se relacionan de forma estadísticamente significativa con ambas, mientras que el síndrome de distrés respiratorio solo con la gravedad de la retinopatía y la enterocolitis necrotizante con la presencia de enfermedad plus. Al centrarnos en el análisis multivariable, coinciden en ambos casos la edad gestacional y la hipotensión como las únicas variables con significación estadística. Es decir, como era de esperar, tanto la retinopatía grave como la enfermedad plus se comportan de forma similar al relacionarlas con la comorbilidad del prematuro y los tratamientos recibidos.

Al revisar los estudios recientes sobre la incidencia de retinopatía y la gravedad de la misma, se observa que existe una discordancia sobre si ésta disminuye o aumenta a lo largo de los últimos años.⁹⁵ Así por ejemplo, Hoogerwerf y cols.⁶¹ refieren un descenso muy importante en la incidencia de ROP y ROP grave en los dos periodos de su estudio (1991-1995 y 2001-2005), 40,9% versus 23,3% y 3,3% versus 1,2% respectivamente. Mientras que Lad EM y cols.⁸² no detectan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de retinopatía a lo largo de los años de su estudio (1997-2002).

En nuestra Unidad de neonatología, se realizó un estudio previo entre enero de 1999 y junio del 2000, en el que se incluyeron los recién nacidos prematuros con peso al nacimiento menor de 1501 gramos.⁵⁸ Desarrollaron retinopatía un 29,2 %, ésta fue grave en un 6,7% de los casos y requirieron tratamiento 5,6% de los pacientes. Si se analizan los resultados centrándonos en los prematuros con peso al nacimiento menor de 1251 gramos, para poder comparar mejor con el estudio actual, la incidencia de retinopatía fue de un 41,5% y la de ROP grave de un 10,2%. Dicha incidencia es menor a la del estudio actual (2001-2007), 51,1% y 12% respectivamente, posiblemente porque la población actual

es más inmadura, con una edad gestacional media de 28,2 (2,3) frente a 29,8 (2,9) semanas y un peso al nacimiento medio de 1023,9 (272,9) frente a 1095 (261,5) gramos.

En la tabla 48, se muestran los resultados de diferentes estudios incluyendo el nuestro, tres de ellos son estudios poblacionales a nivel nacional, mientras que los otros se han realizado en un único centro hospitalario. Se han comparado los resultados teniendo en cuenta las limitaciones que representa correlacionar datos de distintos estudios por las diferencias en el diseño, criterios de inclusión, tasa de mortalidad, forma de explorar el fondo del ojo, criterios de tratamiento, etcétera.

Tabla 48. Comparación de la incidencia de retinopatía, de retinopatía grave y de aquella que precisa tratamiento en diferentes estudios.

	País	Criterios inclusión	Periodo estudio	Nº pacientes	% ROP	% ROP 3-5	% ROP tratada
CRYO-ROP ⁷⁰	USA	<1251 g	1986-1987	4099	65,8	18,3*	6
ET-ROP ⁷¹	USA	<1251 g	2000-2002	6998	68	36,9**	9
Austeng D ⁷²	Suecia	<27 s	2004-2007	506	72,7	34,8	19,6
Giannantonio C, et al ⁹⁶	CUSH, Italia	<1500 g	1995-1999 2000-2004	292 315	44,6 41,2	18,3 17,2	6,7 8,2
Montañez FJ, et al ⁹⁷	HUSD, España	<1501 g	1992-2003	446	33,2		12,8
Grunauer N, et al ⁹⁸	HUSJD, España	<1501 g	1995-2001	223	30,9	4,9*	2,8***
Nuestro estudio	HMIVH, España	<1251 g y/o ≤30 s	2001-2007	665	51,1	12*	9,5

*Solo incluye ROP 3; **ROP preumbral: incluye ROP grave (estadio ≥3), pero también estadio 1 ó 2 con enfermedad plus; ***ROP umbral de la muestra total (prematuros con edad gestacional ≤32 semanas); s: semanas; CUSH: Catholic University Sacred Heart, Rome; HUSD: hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca; HUSJD: hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona; HMIVH: hospital materno-infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Por un lado, nuestros resultados se han comparando con los dos principales estudios prospectivos multicéntricos, centrados en la retinopatía del prematuro, realizados en Estados Unidos (*CRYO-ROP study* y *ET-ROP study*). Las principales diferencias a la hora de poder analizar los datos radican en que nuestra muestra es mucho menor y está acotada a una sola Unidad de Neonatología mientras que los dos estudios americanos son multicéntricos, y además el criterio de inclusión es similar pero no igual al nuestro, ellos utilizan solo el peso al nacimiento (<1251 gramos) mientras que nosotros utilizamos tanto el peso al nacimiento como la edad gestacional (<1251 gramos y/o <31 semanas) por lo que incluimos algunos pacientes con mayor peso. La edad gestacional media en los tres estudios (*CRYO-ROP study*, *ET-ROP study* y nuestro estudio) fue de 27,9 (2,2), 27,4 (2,2) y 28,2 (2,3) semanas respectivamente y el peso al nacimiento de 954 (185), 907 (205) y 1023,9 (272,9) gramos respectivamente. Se observa que en nuestro estudio existe una menor incidencia tanto de retinopatía como de ROP grave. La menor incidencia de retinopatía se podría explicar por lo comentado respecto a las diferencias en el criterio de inclusión, aunque también influiría que nuestra población es ligeramente más madura que la suya y por otro lado porque no indentamos la esclera, lo que imposibilita que diagnostiquemos ninguna retinopatía en zona III. Aunque somos conscientes que dejamos de diagnosticar un porcentaje de retinopatías, preferimos realizar la exploración del fondo de ojo sin indentar al ser menos traumática y más rápida teniendo en cuenta que estos pacientes son muy lábiles y las retinopatías que se desarrollan en la zona III evolucionan favorablemente de forma espontánea.⁹⁹ Nuestra menor incidencia de ROP grave se podría explicar por un manejo más sistematizado y controlado en una única Unidad de Neonatología que cuando se analizan los resultados de los estudios multicéntricos teniendo en cuenta que los cuidados postnatales pueden determinar la frecuencia y gravedad de la retinopatía, y evidentemente, influye lo comentado respecto a la incidencia global de retinopatía, que nuestra población es ligeramente más madura y la diferencia en el criterio de inclusión. Respecto a los pacientes tratados, nuestros resultados son similares a los del *ET-ROP study*, pero mayores a los del *CRYO-ROP study* y esto es debido a que a partir de los resultados del *ET-ROP study* se tratan más pacientes al haberse ampliado la indicación del láser a la retinopatía preumbral tipo 1.

Los resultados del estudio sueco⁷² ponen de manifiesto que cuanto más inmaduro es el prematuro, solo incluye prematuros con edad gestacional menor de 27 semanas, aumenta la incidencia, gravedad y la necesidad de tratamiento de la retinopatía. Si analizamos nuestros resultados centrándonos en los menores de 27 semanas, la retinopatía se presentaba en un 90%, la retinopatía grave en un 30,6% y la retinopatía que precisa tratamiento en un 23,1% de los prematuros. La incidencia de retinopatía y de la retinopatía tratada es mayor que la referida en el estudio sueco, mientras que la incidencia de retinopatía grave es ligeramente menor. Posiblemente nuestros resultados, como los de otros estudios realizados en una única Unidad de Neonatología, pueden estar sesgados y no se pueden extrapolar al global de la población de dicha área o país. Nuestro hospital es de tercer nivel y centro de referencia de embarazos de riesgo y por lo tanto, es de esperar que controlemos prematuros más inmaduros y con mayor comorbilidad, y posiblemente por ello las diferencias entre nuestros resultados y los del estudio nacional sueco.

Respecto a los otros estudios, uno italiano y dos españoles, tienen una muestra similar a la nuestra y están realizados en una única Unidad de Neonatología pero diferimos en el criterio de inclusión. Todos ellos tienen una menor incidencia de ROP, lo cual se podría explicar por su criterio de inclusión (<1501 gramos) y que los pacientes de los dos estudios españoles son más maduros que los nuestros: 29,8 (2,1) semanas y 1358,3 (415) gramos (Grunauer N y cols.) y 30,4 (2,2) semanas y 1178,4 (204,3) gramos (Montañez FJ y cols.). Dichos datos no constan en el estudio italiano y por lo tanto estos parámetros no se pueden analizar. El porcentaje de ROP tratada en la publicación de Montañez y cols. es superior a la nuestra, lo que llama la atención teniendo en cuenta su criterio de inclusión y que su población es más madura que la nuestra, pero es difícil de explicar con los datos referidos en dicho estudio.

Al analizar los datos de la edad postnatal y postmenstrual en que acontecen las alteraciones retinianas se pone de manifiesto que la edad postnatal está muy condicionada por la inmadurez del prematuro, a más inmaduro más tarde se desarrolla la retinopatía, mientras que la edad postmenstrual elimina las diferencias entre los diferentes grupos de edad y nos permite establecer de

forma mucho más correcta cuando se debe realizar el primer control del fondo de ojo en los prematuros más inmaduros para evitarles exploraciones innecesarias. (Fig. 21 y 22) Lo mismo se ha valorado respecto al peso y los resultados son superponibles, cuanto menor es el peso al nacimiento más tarde se desarrolla la retinopatía respecto a la edad postnatal, mientras que se igualan los resultados si se valora la edad postmenstrual. (Fig. 23 y 24) Tanto el inicio como la progresión de la retinopatía están determinados en gran parte por la edad postmenstrual y no por los acontecimientos neonatales. Ninguna retinopatía grave se presentó antes de la sexta semana de vida o antes de la 34 semana de edad postmenstrual. No se ha tratado ninguna retinopatía antes de la séptima semana de vida o antes de la 35 semana de edad postmenstrual, ni después de la 19 semana de vida o más allá de la 44 semana de edad postmenstrual. La retinopatía grave y por lo tanto la necesidad de realizar tratamiento acontecen cuando el niño hubiera sido a término, es decir las complicaciones retinianas graves se desarrollan de forma tardía a diferencia de otras patologías del prematuro que se desarrollan en las primeras semanas de vida (síndrome de distrés respiratorio y hemorragia intraventricular). La LPV suele producirse de forma precoz pero está muy condicionada por los acontecimientos perinatales (sobre todo la corioamnionitis) y neonatales, mientras que la enterocolitis necrotizante se inicia, en la mayoría de los casos, como ocurre con la retinopatía del prematuro de forma inversamente proporcional a la edad gestacional. Teniendo en cuenta estos resultados y estableciendo un margen de seguridad, la primera exploración de fondo de ojo en los recién nacidos más inmaduros (<28 semanas) se debería realizar a la 31 semana de edad postmenstrual como ya está referido en la literatura⁵⁵ y por lo tanto, se debería modificar nuestro protocolo de primera exploración del fondo de ojo que actualmente se basa en la edad postnatal.

La ROP en estadio 3 se diagnosticó a las 38,4 (3,1) (34-49) semana de edad postmenstrual y el láser se indicó a la 38,6 (2,3) (35-44) semana. Por lo tanto, en nuestra serie ninguna ROP requirió tratamiento más allá de la 44 semana de edad postmenstrual aunque si que existen algunas ROP en estadio 3 que aparecieron de forma más tardía pero se solucionaron espontáneamente. Mientras que el inicio de la regresión espontánea de la retinopatía ocurrió a la

41,7 (4,6) (35-57) semana, es decir que cuando la patología retiniana se soluciona de forma espontánea lo hace de forma más tardía que si la evolución es desfavorable.

Todos los pacientes que requirieron tratamiento con láser tenían una edad gestacional menor de 31 semanas y/o un peso al nacimiento menor de 1251 gramos, lo que indica que nuestro protocolo de cribado de la retinopatía del prematuro sigue siendo válido y no se debe modificar. El desarrollo y la gravedad de la ROP están muy relacionadas con la inmadurez del recién nacido y con el manejo peri y postnatal, lo cual quedó reflejado en las dos epidemias de ROP que han acontecido en los países desarrollados. La primera epidemia se produjo entre 1940 y 1950 por un uso indiscriminado del oxígeno y la segunda epidemia apareció entre 1970 y 1980 debida a un aumento en la supervivencia de los prematuros más inmaduros (<1000 gramos) asociada a los avances en los cuidados neonatales, pero no relacionada con nuevos factores iatrogénicos externos.^{100,101} Actualmente, se está produciendo una tercera epidemia que comparte características de las dos anteriores en países en vías de desarrollo (Europa del este y América Latina) y en las economías emergentes (China e India).¹⁰² Por todo lo expuesto, no se puede bajo ninguna circunstancia extrapolar los criterios de cribado de una población a otra, si no que cada centro los debe establecer en función de las características de su población con retinopatías que precisan tratamiento. Así por ejemplo, si en países de Sudamérica se utilizaran los criterios de cribado de Estados Unidos o del Reino Unido se dejarían de diagnosticar retinopatías graves subsidiarias de ser tratadas.¹⁰³

La indicación del láser se realizó en umbral en un 60% de los casos, en preumbral tipo 1 en un 30% de los casos y en preumbral tipo 2 en el 10% restante. Dado que esta serie incluye pacientes desde el 2001 al 2007, hay más pacientes tratados en estadio umbral, pues no fue hasta que se publicaron los resultados del ET-ROP en diciembre del 2003 que se empezó a tratar de forma más generalizada la retinopatía con característica de preumbral tipo 1. Cuando se subdivide el periodo de estudio entre 2001-2004 y 2005-2007 se

observa como disminuyen los ojos tratados en umbral y aumentan los tratamientos en preumbral tipo 1 en el segundo periodo.

Al revisar la bibliografía respecto al momento de indicar el tratamiento, se constata que se realiza de forma más precoz si los ojos se tratan en preumbral que en umbral, dos semanas antes según los resultados del *ET-ROP study*.²⁷ (Tabla 49) Al comparar dichos datos con nuestros resultados, es difícil justificar porque tratamos más tarde (una semana) que lo referido en otros estudios con una indicación de tratamiento igual a la nuestra y que la edad postmenstrual a la que realizamos el láser, si analizamos de forma independiente los ojos tratados en preumbral tipo 1 y en umbral, sea ligeramente mayor en los ojos tratados en preumbral: 39,1 (6,4) (35-44) y 38,4 (4,3) (35-44) semana respectivamente. Al analizar estos resultados lo primero que parece es que tratamos tarde, pero queda descartado por los buenos resultados anatómicos de nuestra serie. Y en segundo lugar, que el tratamiento lo realizamos con la misma indicación durante todos los años del estudio, pero en la práctica clínica no es cierto, dado que aunque hasta finales del 2004 o inicios del 2005 el tratamiento con láser se indicaba en umbral, en los últimos años del estudio todas las retinopatías en zona I y II posterior se tratan basándose exclusivamente en la presencia de enfermedad plus, aunque las retinopatías que acontecen en zona II se sigue esperando a que cumplan criterios umbral para indicar el tratamiento.

Tabla 49. Edad postmenstrual a la que se realiza el tratamiento de la retinopatía en varios estudios.

Indicación tratamiento ROP	Edad postmenstrual (semanas)			
	<i>CRYO-ROP Study</i> ²⁶	<i>ET-ROP Study</i> ²⁷	<i>UK study</i> ¹⁰⁴	Estudio actual
Umbral	37,7 (2,8)	37 (2,5)		38,4 (4,3)
Preumbral tipo 1		35,2 (2,3)		39,1 (6,4)
Umbral o preumbral tipo1*			37,4	38,6 (2,3)

Media (desviación típica).

*Resultados globales sin diferenciar los pacientes tratados en umbral y preumbral .

Partiendo de la premisa que las características de preumbral tipo 1 han de aparecer de forma más precoz en el tiempo que las de retinopatía umbral por la definición de ambas y analizando detenidamente nuestros datos, existen diversos factores que nos han podido provocar estos resultados tan inesperados. Solo 36 ojos se han tratado en preumbral tipo 1, es decir, el tamaño muestral n es muy pequeño para valorar un acontecimiento que ocurre en un lapso muy corto de tiempo. Por otro lado, muchas veces la evolución de la retinopatía no sigue un curso paralelo en ambos ojos y en varios de nuestros pacientes el ojo que determinaba el tratamiento estaba en umbral, solo doce pacientes tenían ambos ojos en estadio preumbral tipo 1 cuando se indicó el tratamiento. Además, la desviación típica es alta, sobre todo en los casos tratados en preumbral tipo 1 y esto indica una gran dispersión de los datos. Posiblemente, si el número de ojos tratados en preumbral tipo 1 fuera mayor, estos resultados serían más coherentes.

Por otro lado, se debe comentar que lo que determina el diagnóstico de retinopatía umbral es la cantidad y la distribución de las horas del estadio 3 asociado con la presencia de enfermedad plus mientras que el principal factor que establece el diagnóstico de preumbral tipo 1 es la presencia de enfermedad plus. El diagnóstico de enfermedad plus es muy subjetivo, lo que ha quedado reflejado en varios estudios que ponen de manifiesto el desacuerdo respecto a la presencia o ausencia de enfermedad plus al hacer analizar unas imágenes del fondo de ojo a diferentes oftalmólogos pediátricos expertos en retinopatía del prematuro.^{105,106} Quizás el hecho que el diagnóstico de enfermedad plus sea bastante subjetivo y sea el principal parámetro para diferenciar la retinopatía umbral y preumbral tipo 1 también podría contribuir a explicar estos resultados tan sorprendentes que se han obtenido.

La retinopatía del prematuro provoca una gran morbilidad, prueba de ello es que sigue siendo la segunda causa de ceguera en la edad pediátrica en países desarrollados. Con la publicación de los resultados del CRYO-ROP *study* en 1988, quedó claramente establecido que la historia natural de la enfermedad sin tratamiento, cuando la retinopatía alcanzaba características de umbral, era hacia el desarrollo de un desprendimiento de retina o un pliegue en la mácula

en la mitad de los ojos. Posteriormente, a finales del 2003, se publicaron los resultados del ET-ROP *study* que recomendaban ampliar la indicación del tratamiento a preumbral tipo 1, al haberse obtenido mejores resultados funcionales y anatómicos con un tratamiento precoz. No obstante, la fotocoagulación de la retina, tratamiento de elección actual de la ROP, no es inocua. Por un lado, provoca un escotoma absoluto de la retina fotocoagulada, y por otro lado, se debe someter al prematuro a una anestesia general lo que puede empeorar su estado sistémico. Al margen de lo indicado, respecto al tratamiento en preumbral, se ha constatado que las retinopatías en estadio 3 que regresan espontáneamente presentan un mejor resultado anatómico, mejor agudeza visual y menor grado de miopía que las retinopatías que alcanzaron umbral y precisaron tratamiento.¹⁰⁷ En síntesis, todo esto pone de manifiesto que aunque esté claramente establecido que el tratamiento mejora el pronóstico, se debe realizar en el momento adecuado y evitar tratar retinopatías que hubieran regresado espontáneamente.

Se ha estudiado la respuesta anatómica a los nueve meses de vida en los ojos que requirieron tratamiento con láser y se ha visto que lo que más se correlaciona con un resultado anatómico alterado es la persistencia de la enfermedad plus más allá de una semana tras la aplicación del láser y la localización posterior de la retinopatía. Pero llama la atención que tanto la persistencia de la enfermedad plus tras el tratamiento como la localización de la retinopatía se relacionan con un resultado anatómico desfavorable pero no con la gravedad del mismo. La persistencia de enfermedad plus tras el tratamiento con láser es el único factor sobre el que se podría intervenir para evitar un mal resultado anatómico, lo que enfatiza la necesidad de plantear un nuevo tratamiento si transcurridas dos semanas no se normaliza el polo posterior: completar el láser si la exploración de fondo de ojo muestra que la fotocoagulación de la retina no ha sido completa o de lo contrario inyectar un anti-VEGF intravítreo.

Un resultado sorprendente en nuestro estudio es que tratar la retinopatía preumbral tipo 1 no comporte mejores resultados anatómicos que hacerlo en umbral, aunque se debe puntualizar que todas las respuestas anatómicas

anormales fueron leves en los casos tratados en preumbral tipo 1, frente a un 60% en los casos tratados en umbral, dichas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,074$), posiblemente, porque la muestra es pequeña. Se ha valorado concretamente como influyen las características de la retinopatía al indicar el láser sobre el resultado anatómico dado que el *ET-ROP study*²⁷ obtuvo mejores resultados tanto funcionales como anatómicos al tratar en preumbral tipo 1, pero se debe tener presente que no utilizamos la misma definición de resultado anatómico desfavorable y por lo tanto no son comparables a este nivel los resultados de ambos estudios.

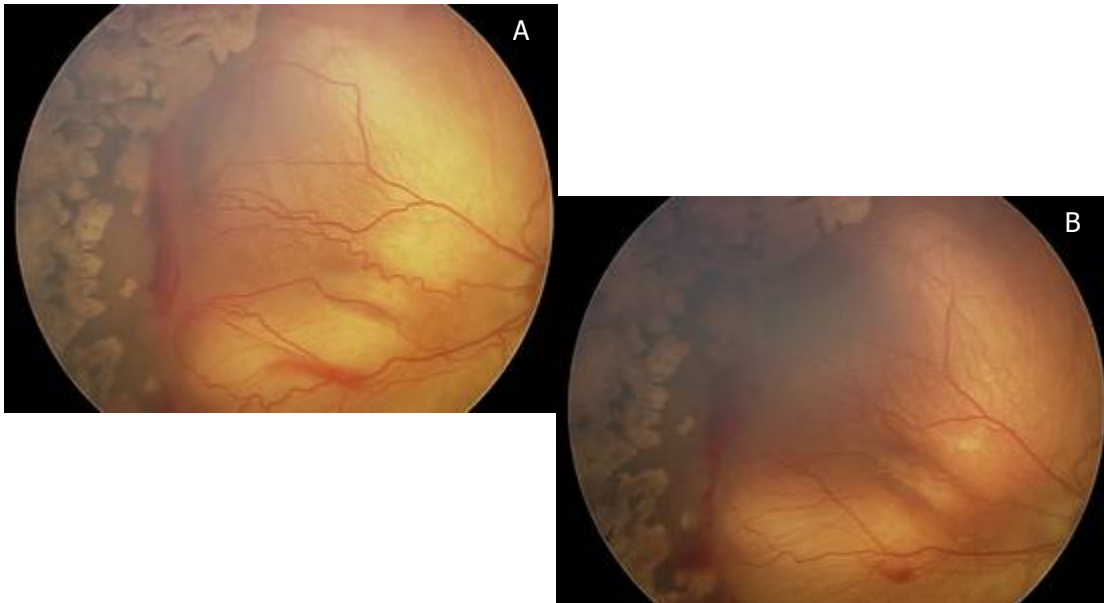
Todas las retinopatías que se resolvieron espontáneamente, presentaron una anatomía del polo posterior normal y solo se observaron en algunos casos tortuosidad de los vasos del polo posterior pero sin distorsión del árbol vascular, alteraciones en la interfase vítreo-retina donde se había localizado la cresta y falta de vasos en la retina periférica.

Dieciséis ojos (14,8%) han presentado un resultado anatómico alterado a los nueve meses de edad postnatal, pero solo ha sido no leve, según nuestra definición, en cuatro ojos (3,7%). Los otros doce ojos tienen unos cambios anatómicos que son compatibles con una relativa buena función visual, evidentemente, si no existe asociada una lesión de la vía óptica posterior, secuela de la LPV, y también, se debe considerar la ambliopía en los casos unilaterales o bilaterales asimétricos como otro factor que podría provocar baja visión no relacionada con el resultado anatómico. Pero si utilizamos la definición de resultado anatómico desfavorable del *ET-ROP study* (un pliegue en la retina posterior que afecta a la mácula, un desprendimiento de retina que afecta a la mácula o la presencia de tejido retrolental que impida valorar el polo posterior) solo tres ojos (2,8%) de dos pacientes lo presentaron. Dicho resultado es mejor que el referido en el *ET-ROP study*²⁷, un 2,8% frente a un 9,1%. Estos resultados se pueden extrapolar a lo que se observará a los seis años de seguimiento dado que se ha constatado que los resultados a los nueve meses son totalmente superponibles a los observados a los dos años,¹⁰⁸ y a los seis años de edad.¹⁰⁹

Si nos centramos en los dos pacientes con un resultado anatómico desfavorable, según la definición del *ET-ROP study*, eran ambos muy inmaduros con una edad gestacional de 23 y 24 semanas y un peso al nacimiento de 420 y 620 gramos respectivamente; se trataron en estadio umbral en el 2002 y además resulta que fueron los dos primeros pacientes tratados en nuestro hospital. Solo tenemos otro paciente muy inmaduro (edad gestacional de 24 semanas y peso al nacimiento de 570 gramos) con un resultado anatómico desfavorable, pero éste fue leve. Quizás las secuelas anatómicas fueron menores porque se indicó el láser en estadio preumbral tipo 1, teníamos más experiencia en la aplicación del láser dado que este paciente se trató en el 2008 y por otro lado, los dos ojos de dicho paciente precisaron dos sesiones de láser y en uno de ellos a pesar de la segunda fotocoagulación persistía enfermedad plus y se produjo un desprendimiento exudativo en todo el polo posterior, por lo que se inyectó bevacizumab (Avastin®) intravítreo 0,75 mg en 0,03 ml, con una mejoría espectacular del polo posterior en cinco días. (Fig. 25) Quizás dicha opción terapéutica la podríamos haber utilizado en los dos casos mencionados previamente tratados en el 2002, dado que en ambos casos la enfermedad plus tardó entre cuatro y seis semanas en mejorar, a pesar que en un ojo se realizaron dos sesiones de láser y en los otros dos ojos se consideró que la fotocoagulación era completa. Es importante remarcar que en el 2002, la única opción terapéutica era la destrucción de la retina avascular con fotocoagulación o con crioterapia y se indicaba cuando la retinopatía cumplía características umbral.

En uno de los pacientes comentados con resultado anatómico desfavorable, según la definición del *ET-ROP study*, la respuesta al tratamiento de ambos ojos fue asimétrica. Ambos ojos se trataron en umbral en el mismo momento y se retrataron, a las tres semanas, al persistir enfermedad plus y comprobarse que la fotocoagulación había sido incompleta. Mientras que en el ojo con una evolución favorable el polo posterior se normalizó en una semana, en el ojo contralateral no desapareció la enfermedad plus hasta transcurridas tres semanas de la nueva sesión de láser. Lo que vuelve a poner de manifiesto que la evolución de la enfermedad plus tras el láser es el principal factor pronóstico para establecer la necesidad de un nuevo tratamiento.

Figura 25. A: retinopatía fotocoagulada pero con persistencia de enfermedad plus, desprendimiento de retina exudativo en polo posterior y proliferación fibrovascular temporal. **B:** mejoría del aspecto del polo posterior y de la proliferación fibrovascular a la semana de la inyección del bevacizumab intravítreo.



Cuando se analizan los resultados anatómicos teniendo en cuenta el año en que se realizó el láser, se observa un descenso en el porcentaje de los resultados anatómicos desfavorables desde el año 2002 hasta el año 2007, con la excepción de un incremento en el 2006 que como hemos comentado anteriormente hubo un aumento en el nacimiento de prematuros más inmaduros. El resultado del año 2008 está sesgado dado que en el estudio únicamente se incluyen pacientes nacidos hasta diciembre del 2007 y por ello solo consta que se ha realizado láser a cuatro ojos y dos de ellos presentaron una respuesta desfavorable aunque en ambos casos fue leve. Todos los resultados desfavorables no leves se produjeron en el 2002 y además, en dicho año si el resultado anatómico era desfavorable, solo era leve en menos de la mitad de los casos (42,8%), mientras que en el resto de años del estudio si el resultado era desfavorable, siempre era leve; lo que podría venir condicionado por la curva de aprendizaje en la utilización del láser de diodo adaptado a un oftalmoscopio indirecto en los ojos de los prematuros y que la mayoría de ojos fueron tratados en umbral. La aplicación del láser adaptado a un oftalmoscopio indirecto obliga a indentar la esclera y desplazarse alrededor del paciente para

tratar toda la retina avascular y, además, en muchas ocasiones la persistencia de la túnica vasculosa lentis dificulta una correcta visualización del fondo de ojo.

Durante los seis años del estudio la atención al paciente prematuro ha sido similar a lo largo del tiempo con la excepción de la generalización del uso del CPAP en la reanimación inicial del recién nacido que se implantó en enero del 2005, que parece ser que disminuye la mortalidad precoz y la dependencia del oxígeno a los 28 días de vida postnatal frente a la intubación y ventilación inmediata.⁶⁹ Y por otro lado, la publicación de los resultados del *ET-ROP study* en diciembre del 2003, que mostraban mejores resultados tanto anatómicos como funcionales si se trataba la retinopatía al alcanzar las características de preumbral tipo 1 en lugar de esperar a que cumpliera la definición de umbral, lo que motivó que se ampliara la indicación del tratamiento de la retinopatía.

Al analizar las diferencias, respecto a la patología retiniana, en ambos periodos de tiempo (2001-2004 y 2005-2007), se constata un mayor número de retinopatías con presencia de enfermedad plus en el primer periodo, siendo este resultado difícil de explicar por los cambios comentados en el manejo del prematuro. Por otro lado, los resultados anatómicos fueron mejores en el segundo periodo con un mayor porcentaje de ojos tratados en preumbral tipo 1 y posiblemente esto condicionó que también se trataran más casos en preumbral tipo 2. En el presente estudio, el motivo de tratar en preumbral tipo 2 fue porque el otro ojo cumplía criterios de tratamiento y ante la duda de una posible evolución desfavorable del segundo ojo, se realizaba el láser aprovechando la anestesia general. Al tratar en preumbral tipo 1, se hace de forma más precoz que si el tratamiento se indica en umbral, y por ello es más difícil saber si el otro ojo regresará espontáneamente o por el contrario en unas pocas semanas precisará tratamiento. Esto condiciona que si aumentan las indicaciones en preumbral tipo 1 y la evolución de ambos ojos no es simétrica, el otro ojo se trate en preumbral tipo 2 o se deje sin tratar asumiendo el riesgo de una segunda anestesia si la evolución posterior fuera desfavorable. Lo mismo ocurría en el primer periodo, muchos de los ojos tratados en preumbral tipo 1 era porque el ojo contralateral cumplía criterios de umbral.

Evidentemente, como se ha comentado previamente, en nuestro estudio no se han detectado diferencias en la edad postmenstrual entre la aplicación del tratamiento en umbral o preumbral tipo 1, pero la retinopatía en preumbral está menos evolucionada, tal como refleja su definición, aunque no hayamos detectado diferencias respecto al tiempo, por lo que lo comentado previamente sigue siendo válido. Las diferencias detectadas entre ambos periodos parecen más correlacionadas con el cambio en la indicación de tratamiento de la retinopatía tras la publicación de los resultados del *ET-ROP study* que con la generalización del uso del CPAP. En un estudio multicéntrico y randomizado sobre el manejo inicial del prematuro extremo (edad gestacional <28 semanas) con CPAP versus intubación y administración de surfactante, no se han encontrado diferencias en la incidencia de la retinopatía preumbral tipo 1.¹¹⁰

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El recién nacido prematuro tiene una alta comorbilidad. El síndrome de distrés respiratorio, la anemia, la sepsis y la retinopatía del prematuro son las patologías más prevalentes en nuestra población. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario para aumentar su supervivencia con la menor morbilidad posible.
2. Los principales factores de riesgo del desarrollo de retinopatía son la edad gestacional, el peso al nacimiento, la anemia, la hemorragia intraventricular y la ventilación mecánica.
3. Los factores de riesgo del desarrollo de retinopatía grave y presencia de enfermedad plus son la edad gestacional y la hipotensión.
4. Ser prematuro con peso bajo para su edad gestacional en el subgrupo de menor peso (≤ 750 gramos) podría ser un factor de protección de desarrollar retinopatía.
5. Las variables estudiadas nos permiten predecir de forma correcta las pacientes que desarrollaran una retinopatía, pero pierden poder para detectar aquellos prematuros con una ROP grave y una enfermedad plus. Por lo tanto, se tendría que valorar introducir en el protocolo de cribado otras variables que nos permitieran detectar mejor los pacientes con riesgo de una evolución desfavorable de su patología retiniana, como podría ser la variable “ganancia de peso postnatal”, como ha sido mencionado en varios estudios.
6. Nuestro protocolo de cribado actual, respecto a los valores de edad gestacional y peso al nacimiento, sigue siendo adecuado para nuestra población y no se debe modificar, permitiéndonos detectar todas las ROP graves y por otro lado, evita someter a controles innecesarios a prematuros que no requerirán ser tratados. Pero podríamos suprimir la segunda

premisa “prematuro superviviente de una enfermedad neonatal grave o intervenido en el primer mes de vida” dado que la edad gestacional junto con el peso al nacimiento ya nos permiten clasificar correctamente aquellos que desarrollaran retinopatía.

7. Tanto el inicio como la progresión de la retinopatía están determinados en gran medida por la edad postmenstrual y no por los acontecimientos neonatales, por lo que el momento de realizar la primera exploración del fondo de ojo se debería modificar en los prematuros más inmaduros (<28 semanas) teniendo en cuenta la edad postmenstrual y no la postnatal. Por lo que a partir de ahora se realizará la primera exploración de fondo de ojo a los prematuros con edad gestacional <28 semanas a la 31 semana de edad postmenstrual y a los de ≥ 28 semanas a la 4 semanas de vida postnatal. Este último supuesto ya era correcto en nuestro protocolo actual.
8. La incidencia de ROP grave que precisa tratamiento es similar a la referida en la literatura en poblaciones con características similares a la nuestra, pero nuestros resultados anatómicos a los nueve meses son mejores.
9. El periodo crítico en que existe mayor riesgo de una evolución desfavorable de la retinopatía y la consiguiente necesidad de tratar es entre la 34 y 44 semanas de edad postmenstrual, lo que indica que la retinopatía del prematuro es una complicación tardía y es fundamental un control estricto del fondo de ojo hasta al menos la 44 semana de edad postmenstrual.
10. La localización de la retinopatía y el tiempo que tarda en resolverse la enfermedad plus tras la aplicación del láser son los dos únicos factores relacionados con una evolución anatómica desfavorable.
11. El principal factor relacionado con la mala respuesta anatómica a los nueve meses y que nos permite actuar para modificar la evolución de la retinopatía es la persistencia de la enfermedad plus después de haber aplicado el láser. Por lo tanto, en los casos tratados con láser si en dos semanas no

desaparece la enfermedad plus se deberá completar el láser si este ha sido incompleto y/o se inyectará un anti-VEGF en cavidad vítrea.

- 12.El número de pacientes que tratamos es similar en los dos periodos de tiempo en que se ha dividido el estudio, es decir no ha disminuido las retinopatías con riesgo de evolución desfavorable a lo largo del estudio.
- 13.Los resultados anatómicos no leves solo acontecen en 2002, posiblemente relacionado con la curva de aprendizaje en la aplicación del láser adaptado a un oftalmoscopio indirecto en pacientes prematuros.
- 14.A lo largo de los años del estudio se observa un descenso en los resultados anatómicos desfavorables, posiblemente haya influido la ampliación de tratamiento de la retinopatía a preumbral tipo 1.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Wallace DK. Retinopathy of prematurity. *Focal Points* 2008; 12.
- ² Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 46-59.
- ³ Luty GA, Chan-Ling T, et al. Proceedings of the third international symposium on retinopathy of prematurity: an update on ROP from the lab to the nursery (november 2003, Anaheim, California). *Molecular vision* 2006; 12: 532-580.
- ⁴ Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88: 237-244.
- ⁵ Pierce EA, Foley ED, Smith LEH. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219-1228.
- ⁶ Alon T, Hemo I, et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995; 10: 1024-1028.
- ⁷ Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133-140.
- ⁸ Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity -a population- based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 204-7.
- ⁹ Olea JL, Corretger FJ, et al. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 172-6.
- ¹⁰ Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause for retrolental fibroplasia. A clinical approach. *Med J Austr* 1951; 2: 48-50.
- ¹¹ Fielder A. Retinopathy of prematurity. In: Taylor D, ed. *Paediatric ophthalmology*. London: Blackwell Science, 1997: 537-556.
- ¹² Feke GT, Zuckerman R, et al. Response of human retinal flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 136-141.
- ¹³ LIGHT-ROP cooperative group. The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36: 257-263.
- ¹⁴ Reynolds JD, Hardy RJ, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-1576.
- ¹⁵ Brooks SE, Marcus DM, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: 514-518.
- ¹⁶ Dani C, Rubaltelli FE. The effects of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2000; 106: 379-380.
- ¹⁷ Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC. The effects of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2000; 106: 378-380.
- ¹⁸ Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1151-1167.

-
- ¹⁹ Rogers S, Witz G, et al. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 544-548.
- ²⁰ Johnson L, Quinn GE, et al. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 1995; 127: 632-639.
- ²¹ Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134.
- ²² The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity: The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-912.
- ²³ An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch ophthalmol* 2005; 123: 991-999.
- ²⁴ Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008; 28: 831-838.
- ²⁵ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-479.
- ²⁶ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195-204.
- ²⁷ Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696.
- ²⁸ Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine & BLISS. UK Retinopathy of prematurity guideline; 2008.
- ²⁹ Hardy RJ, Good WV, et al. The early treatment for retinopathy of prematurity clinical trial: presentation by subgroups versus analysis within subgroups. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1341-1342.
- ³⁰ Coats D, Saunders R. The dilemma of exercising clinical judgment in the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 408-410.
- ³¹ Pearce IA, Pennie FC, et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1254-1259.
- ³² Fleck BW. Therapy for retinopathy of prematurity. *Lancet* 1999; 353: 166-167.
- ³³ DeJonge MH, Ferrone PJ, Trese MT. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 365-367.
- ³⁴ Simons BD, Wilson MC, et al. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 185-187.
- ³⁵ Gonzalez VH, Giuliani GP, et al. Confluent laser photocoagulation for the treatment of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010; 47: 81-85.
- ³⁶ Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 992-997.

-
- ³⁷ Hinz BJ, de Juan E Jr, Repka MX. Scleral buckling surgery for active stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 1827-1830.
- ³⁸ Kychenthal A, Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28: S65-S68.
- ³⁹ Hartnett ME. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2003; 23: 322-329.
- ⁴⁰ The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.
- ⁴¹ Gaynon MW, Stevenson DK, et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997; 17: 434-438.
- ⁴² Seiberth V, Linderkamp O, et al. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: S820.
- ⁴³ Mills MD. STOP-ROP results suggest selective use of supplemental oxygen for prethreshold ROP. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1121-1122.
- ⁴⁴ Gaynon MW, Stevenson DK. What can we learn from STOP-ROP and earlier studies? *Pediatrics* 2000; 105: 420-422.
- ⁴⁵ Hay WW Jr, Bell EF. Oxygen therapy, oxygen toxicity, and the STOP-ROP trial. *Pediatrics* 2000; 105: 424-425.
- ⁴⁶ Honda S, Hirabayashi H, et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1061-1063.
- ⁴⁷ Spaide RF, Laud K, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
- ⁴⁸ Chung EJ, Kim JH, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1727-1730.
- ⁴⁹ Travassos A, Teixeira S, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38: 233-237.
- ⁵⁰ Lalwani GA, Berrocal AM, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28: S13-S18.
- ⁵¹ Mintz-Hittner HA. Avastin as monotherapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010; 14: 2-3.
- ⁵² Hellström A, Engström E, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-1020.
- ⁵³ Hellström A, Hard AE, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123: e638-e645.

-
- ⁵⁴ Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, et al. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An Pediatr* 2009; 71: 514-523.
- ⁵⁵ American academy of pediatrics. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-576. (Errata: *Pediatrics* 2006; 118: 1324)
- ⁵⁶ O'keefe M, Kirwan C. Screening for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2008; 84: 89-94.
- ⁵⁷ Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J, et al. Impacto de los nuevos criterios de cribado para la retinopatía de la prematuridad. Un año de experiencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 53-57.
- ⁵⁸ Martín Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatr* 2003; 58: 156-161.
- ⁵⁹ Carrascosa A, Yeste D, et al. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr* 2004; 60: 406-416.
- ⁶⁰ Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63-71.
- ⁶¹ Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, et al. Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the central Netherlands. *Neonatology* 2010; 98: 137-142.
- ⁶² Groenendaal F, Termote JUM, et al. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 2010; 99: 354-358.
- ⁶³ Slidsborg C, Olesen HB, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in ten-year period (1996-2005): is the incidence increasing? *Pediatrics* 2008; 121: 97-105.
- ⁶⁴ Zeitlin J, Draper ES, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008; 121: e936-e944.
- ⁶⁵ Gúzman Cabañas JM, Párraga Quiles MJ, et al. Análisis de la utilidad del Clinical Risk Index for Babies por estratos de peso como predictor de muerte hospitalaria y de hemorragia intraventricular grave en la Red Neonatal Española SEN 1500. *An Pediatr* 2009; 71: 117-127.
- ⁶⁶ Lee BH, Stoll BJ, et al. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006; 117: 1503-1510.
- ⁶⁷ Higgins RD, Mendelsohn AL, et al. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 601-605.
- ⁶⁸ Eriksson L, Haglund B, et al. Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7.827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 933-938.
- ⁶⁹ The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99: 978-992.
- ⁷⁰ Palmer EA, Flynn JT, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-1640.

-
- ⁷¹ Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23.
- ⁷² Austeng D, Källén KBM, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1315-1319.
- ⁷³ Darlow BA, Hutchinson JL, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand neonatal network. *Pediatrics* 2005; 115: 990-996.
- ⁷⁴ Jacobson L, Hard AL, et al. Visual impairment is common in children born before 25 gestational weeks - boys are more vulnerable than girls. *Acta Paediatr* 2009; 98: 261-265.
- ⁷⁵ Procianny RS, Garcia-Prats JA, et al. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980; 55: 502-505.
- ⁷⁶ Gortner L, Wauer RR, et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med* 1999; 27: 484-489.
- ⁷⁷ Dhaliwal CA, Fleck BW, et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F193-F195.
- ⁷⁸ Regev RH, Lusky A, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 186-191.
- ⁷⁹ Allegaert K, Vanhole C, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003; 7: 34-37.
- ⁸⁰ Bardin CI, Zekowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997; 100: e4.
- ⁸¹ Fortes Filho JB, Borba Valiatti F, et al. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85: 48-54.
- ⁸² Lad EM, Nguyen TC, et al. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 320-325.
- ⁸³ Lad EM, Hernandez-Boussard T, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 451-458.
- ⁸⁴ Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev* 2009; 85: S79-S82.
- ⁸⁵ Chen ML, Guo L, et al. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010; 125: e1483-e1492.
- ⁸⁶ Gaynon MW. Rethinking Stop-ROP: is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic intervention? A review of the role of oxygen, light adaptation state, and anemia in prethreshold ROP. *Retina* 2006; 26: S18-S23.
- ⁸⁷ Jegatheesan P, Ianus V, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2008; 153: 183-189.

-
- ⁸⁸ Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 435-442.
- ⁸⁹ Perrone S, Tataranno ML, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2010; 86: 241-244.
- ⁹⁰ O'Keefe M, Kafil-Hussain N, et al. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 357-359.
- ⁹¹ Watts P, Adams GGW, et al. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 596-599.
- ⁹² Christiansen SP, Fray KJ, et al. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39: 157-165.
- ⁹³ Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 290-297.
- ⁹⁴ Wu C, VanderVeen DK, et al. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 443-447.
- ⁹⁵ Dhaliwal C, Fleck B, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, Scotland, from 1990 to 2004. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F422-F426.
- ⁹⁶ Giannantonio C, Papacci P, et al. An epidemiological analysis of retinopathy of prematurity over 10 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 162-167.
- ⁹⁷ Montañez FJ, Olea JL. Once años de experiencia en el manejo de la retinopatía del prematuro en las islas Baleares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 713-718.
- ⁹⁸ Grunauer N, Iriondo M, et al. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr* 2003; 58: 471-477.
- ⁹⁹ Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 645-649.
- ¹⁰⁰ Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981; 67: 924-926.
- ¹⁰¹ Gibson DL, Sheps SB, et al. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989; 83: 486-492.
- ¹⁰² Gilbert CI. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008; 84: 77-82.
- ¹⁰³ Gilbert CI, Fielder A, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: e518-e525.
- ¹⁰⁴ Haines L, Fielder AR, et al. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F240-F244.
- ¹⁰⁵ Chiang MF, Jiang L, et al. Interexpert agreement of plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 875-880.
- ¹⁰⁶ Davitt BV, Wallace DK. Plus disease. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 663-670.
- ¹⁰⁷ Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 154-159.

¹⁰⁸ The early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. The early treatment for retinopathy of prematurity study: structural findings at age 2 years. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1378-1382.

¹⁰⁹ The early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol 2010; 128: 663-671.

¹¹⁰ SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362: 1970-1979.