



ugr | Universidad
de **Granada**

**Estudio de la velocidad de vascularización
retiniana en los distintos estadios de la
retinopatía del prematuro**

Tesis doctoral

Ana María Solans Pérez de Larraya

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Directores: José Uberos Fernández

José Luis García Serrano

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud

Granada, 2020

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Ana Maria Solans Pérez de Larraya**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**José Uberos Fernández y José Luis García Serrano**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada a 29 de Abril de 2020

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s;*

Doctorando / *Doctoral candidate:*

Firma / Signed

Firma / Signed

**UBEROS
FERNANDEZ
JOSE -
32629856D**

Firmado digitalmente por UBEROS
FERNANDEZ JOSE - 32629856D
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=IDCES-32629856D,
givenName=JOSE, sn=UBEROS
FERNANDEZ, cn=UBEROS
FERNANDEZ JOSE - 32629856D
Fecha: 2020.05.04 09:58:58 +02'00'

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mi hermana Gabriela, ejemplos de sacrificio, por enseñarme que todo esfuerzo tiene su recompensa y por su amor y apoyo incondicional. Ni la distancia sabe lo unidos que estamos.

A José María, por su paciencia y por brindarme su mano en el día a día. Porque el tiempo ha hecho que juntos formemos un gran equipo. Gracias por estar ahí siempre.

A José Luis García Serrano, por todo lo que me ha enseñado, por su constancia y dedicación, pero sobretodo por confiar en mí para este trabajo. Sin ti, no hubiera sido posible.

A José Uberos Fernández, por toda la ayuda y disponibilidad a lo largo de este periodo.

A Rocío González Ramírez, por su inestimable ayuda con la metodología y estadística. También agradecer su colaboración a FIBAO (Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental-Alejandro Otero).

A Sara García, por su perseverancia, consejos y por no decir nunca que no. Gracias infinitas.

A Andrés Salgado, por ser un ejemplo a seguir y amigo desde la residencia, porque nadie como tu me ha repetido tantas veces “confía en ti”.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 13 |
| 1.1. Embriología | 13 |
| 1.1.1. Embriología de la retina | 14 |
| 1.1.2. Embriología de la coroides | 15 |
| 1.1.3. Embriología del cuerpo vítreo | 15 |
| 1.2. Anatomía | 16 |
| 1.2.1. Anatomía de la retina | 16 |
| 1.2.2. Anatomía de la coroides | 18 |
| 1.2.3. Irrigación de la retina y barrera hematorretiniana | 19 |
| 1.3. Vascularización de la retina y coroides | 20 |
| 1.3.1. Regulación del flujo sanguíneo ocular | 23 |
| 1.4. Retinopatía del prematuro (ROP): Definición | 24 |
| 1.4.1. Recuerdo histórico | 24 |
| 1.4.2. Epidemiología | 25 |
| 1.4.3. Fisiopatología | 27 |
| 1.4.3.1. Vascularización anómala de la ROP | 28 |
| 1.4.3.1.1. Modelos experimentales de ROP | 28 |
| 1.4.3.1.2. Cresta monticular | 30 |
| 1.4.4. Factores de riesgo | 31 |
| 1.4.4.1. Factores de riesgo principales | 31 |
| 1.4.4.1.1 Prematuridad: edad gestacional y peso al nacer | 31 |
| 1.4.4.1.2. Oxigenoterapia | 32 |
| 1.4.4.2. Otros factores de riesgo | 33 |
| 1.4.4.2.1. Factores maternos | 33 |
| 1.4.4.2.2. Factores prenatales y perinatales | 34 |

| | |
|---|----|
| 1.4.4.3. Comorbilidades y tratamientos | 35 |
| 1.4.4.3.1. Complicaciones pulmonares | 35 |
| 1.4.4.3.2. Anemia y transfusión | 36 |
| 1.4.4.3.3. Ductus arterioso persistente | 36 |
| 1.4.4.3.4. Hemorragia intraventricular | 36 |
| 1.4.4.3.5. Sepsis | 37 |
| 1.4.4.3.6. Ganancia de peso postnatal | 37 |
| 1.4.5. Clasificación | 37 |
| 1.4.5.1. Localización | 38 |
| 1.4.5.2. Extensión | 38 |
| 1.4.5.3. Estadiaje en la ROP | 38 |
| 1.4.5.4. Enfermedad plus | 40 |
| 1.4.5.5. Enfermedad pre-plus | 41 |
| 1.4.5.6. Enfermedad umbral | 41 |
| 1.4.5.7. Enfermedad pre-umbral | 41 |
| 1.4.5.8. Retinopatía posterior agresiva | 41 |
| 1.4.5.9. Regresión de la ROP | 42 |
| 1.4.6. Diagnóstico | 43 |
| 1.4.6.1. Cribado de la ROP | 44 |
| 1.4.7. Tratamiento | 46 |
| 1.4.7.1. Indicación | 47 |
| 1.4.7.2. Crioterapia | 48 |
| 1.4.7.2.1. Metodología | 49 |
| 1.4.7.3. Fotocoagulación láser | 50 |
| 1.4.7.3.1. Metodología | 50 |
| 1.4.7.4. Fármacos antiangiogénicos | 51 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4.7.4.1. Respuesta vascular al tratamiento con antiangiogénicos | 53 |
| 1.4.7.5. Cirugía | 54 |
| 1.4.7.6. Hallazgos retinianos tardíos en pacientes no tratados | 55 |
| 2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 57 |
| 2.1. Justificación del estudio | 57 |
| 2.2. Objetivos | 58 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 59 |
| 3.1. Características del estudio | 59 |
| 3.2. Material | 59 |
| 3.3. Metodología | 60 |
| 3.3.1. Exploración oftalmológica | 62 |
| 3.3.2. Cálculo de la velocidad de vascularización | 62 |
| 3.3.3. Análisis estadístico | 63 |
| 3.3.3.1. Estadística descriptiva | 63 |
| 3.3.3.2. Análisis bivariante | 63 |
| 3.3.3.3. Análisis multivariante | 63 |
| 4. RESULTADOS | 65 |
| 4.1. Estudio de la velocidad de vascularización retiniana en los distintos estadios de ROP | 66 |
| 4.2. Análisis de las variables a estudio | 71 |
| 4.2.1. Análisis descriptivo | 71 |
| 4.2.1.1. Variables cuantitativas | 71 |
| 4.2.1.2. Variables cualitativas | 76 |
| 4.2.2. Análisis inferencial según la velocidad de vascularización retiniana | 90 |
| 4.2.2.1. Análisis bivariante | 90 |
| 4.2.2.1.1. Variables cuantitativas | 90 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.2.1.2. Variables cualitativas | 93 |
| 4.2.2.2. Análisis multivariante | 106 |
| 5. DISCUSIÓN | 107 |
| 5.1. Limitaciones del estudio | 107 |
| 5.2. Estudio de la velocidad de vascularización retiniana en los distintos estadios de la ROP | 108 |
| 5.3. Estudio de los factores de riesgo que influyen en el retraso de la velocidad de vascularización de la retina | 112 |
| 6. CONCLUSIONES | 115 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 117 |

ABREVIATURAS

ACR Arteria central de la retina

AGF Angiografía fluoresceínica

AP-ROP Retinopatía del prematuro agresiva posterior

ARNm Ácido ribonucleico mensajero

B-FGF Factor de crecimiento básico de los fibroblastos

BEAT-ROP Bevacizumab para el tratamiento de la retinopatía del prematuro

CPAP Presión positiva continua en las vías aéreas

CRYO-ROP Crioterapia para la retinopatía del prematuro

DAP Ductus arterioso persistente

DBP Displasia Broncopulmonar

DD Diámetro de disco

E-ROP Evaluación en fase aguda de la retinopatía del prematuro

EG Edad gestacional

EPO Eritropoyetina

EPR Epitelio pigmentario de la retina

ET-ROP Tratamiento temprano de la retinopatía del prematuro

FIV Fecundación in vitro

FZD4 Receptores de familia compactados 4

G-ROP Grupo de estudio de crecimiento Postnatal y retinopatía del prematuro

GFAP Proteína gliofibrilar ácida

IC-ROP Clasificación internacional de la retinopatía del prematuro

IGF-1 Factor de crecimiento insulinoide

NeOProm Metanálisis prospectivo sobre el oxígeno neonatal

NIHCD Instituto Nacional De Salud Infantil y Desarrollo Humano

ROP Retinopatía del prematuro

SFLT-1 Factor tirosina quinasa-1 soluble

STOP-ROP Terapia suplementaria de oxígeno para retinopatía del prematuro

TGF- β 1 Factor de crecimiento transformador β 1

VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular

INTRODUCCIÓN

1.1. Embriología

El conocimiento de la embriología y la anatomía ocular nos permite ahondar más en la comprensión de la fisiopatología de la retinopatía del prematuro (ROP).

En la tercera semana después de la fecundación aparece la placa neural, lo que constituye el primer paso en la génesis de todo el sistema nervioso, incluyendo los ojos y la órbita. Una vez que se ha formado, sus dos bordes laterales se elevan formando los pliegues neurales y ambos se mueven hacia la línea media, entrando así en contacto. La parte central de los pliegues neurales comienza a fusionarse en la región de unión entre el futuro tronco cerebral y la médula espinal, proceso que discurre en dirección craneal y caudal. Mientras que el tubo neural y las superficies de los grandes pliegues neurales están formados por ectodermo neural, su superficie y la totalidad del embrión están cubiertas por ectodermo superficial. El extremo craneal del tubo neural se dilata para formar 3 segmentos cerebrales distintos, el prosencéfalo (cerebro anterior), el mesencéfalo (cerebro medio) y el romboencéfalo (cerebro posterior) (Figura 1) (1,2).

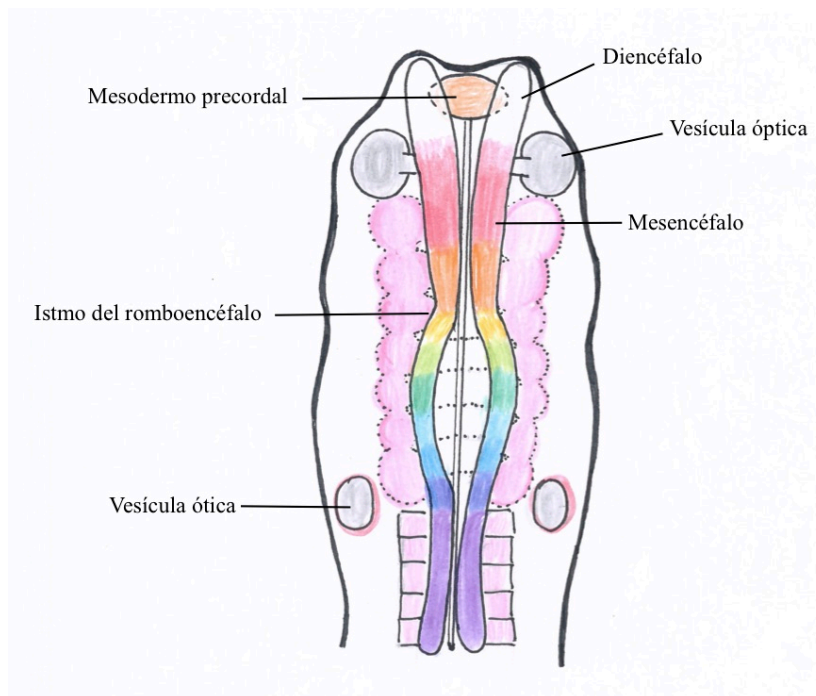


Figura 1: Interpretación dorsal de un embrión con los principales elementos celulares que contribuyen al desarrollo orbitario

La formación del ojo es un proceso complejo que acontece a partir del ectodermo superficial, el mesénquima migratorio de la cresta neural craneal y el diencefalo. El desarrollo del ojo se inicia aproximadamente, en torno al día 22 de gestación, cuando se forman los dos surcos ópticos a cada uno de los lados del diencefalo. Estos aumentan de tamaño, convirtiéndose en las vesículas ópticas. A medida que las vesículas ópticas van creciendo, la unión con el encéfalo anterior se va estrechando para finalmente formar los tallos ópticos. Mientras las vesículas ópticas crecen hacia fuera, su ectodermo superficial se espesa formando la placa del cristalino. En las vesículas aparece una invaginación que da lugar a la copa óptica. Este cambio se produce en el borde ventral de la vesícula óptica, donde en los tallos ópticos aparece la fisura óptica (Figura 2). Los vasos sanguíneos hialoideos se desarrollan a partir del mesénquima de la fisura óptica. Cuando se fusionan los bordes de las fisuras ópticas, los vasos quedan confinados dentro del nervio óptico (3,4).

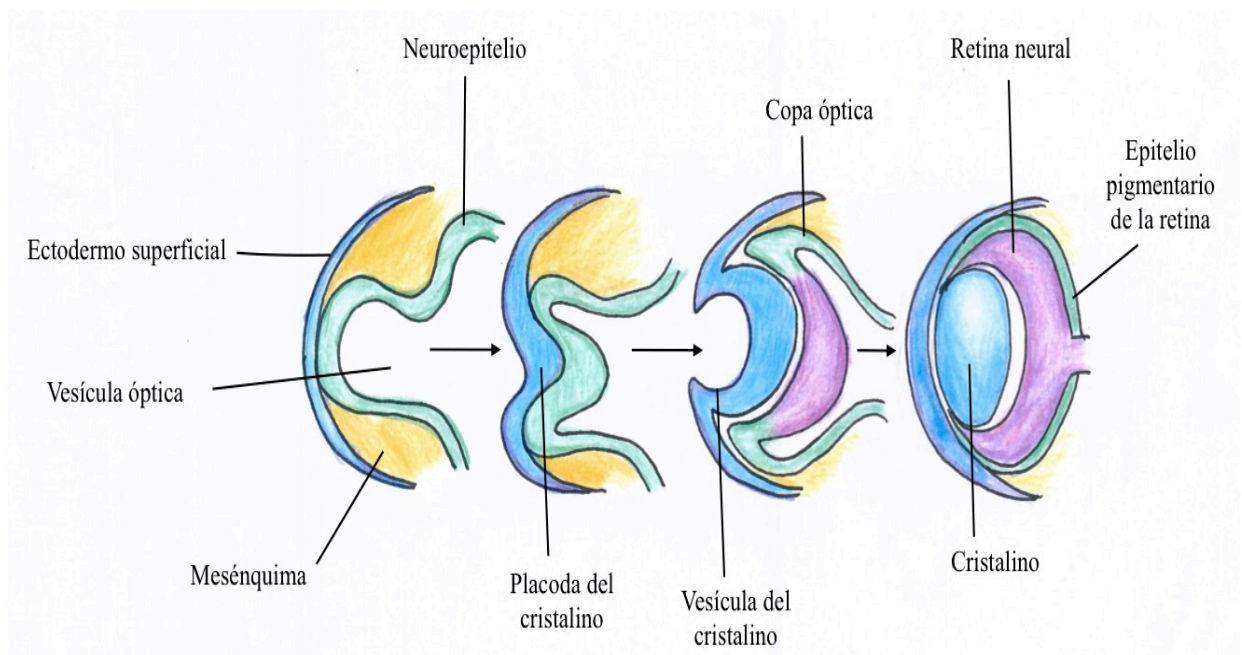


Figura 2: Desarrollo embrológico del ojo

1.1.1. Embriología de la retina

Es fundamental conocer la embriología de la retina, dado que es la estructura anatómica más afectada de la patología en estudio.

La copa óptica está formada por dos capas: la capa externa, que dará lugar al epitelio pigmentario de la retina (EPR), y la capa interna, que originará la retina neural. Durante el desarrollo, el espacio intrarretiniano separa las dos capas y este espacio va desapareciendo a medida que se fusionan ambas capas. La capa externa, que es la capa más delgada, se caracteriza por la aparición de pequeños gránulos de pigmento que derivan en el EPR. El desarrollo de la capa interna, más gruesa, es complejo. En la parte posterior, también conocida como porción coroidea de la retina, las células epiteliales se diferencian en los fotorreceptores: bastones y conos. Sobre estas células se forma la capa del manto que origina las células de sostén y las neuronas, y en su superficie se encuentra una capa formada por los axones de las neuronas que se encuentran en las capas más profundas. Las fibras nerviosas se dirigen hacia el tallo óptico para así formar el nervio óptico. El proceso de mielinización de las fibras del nervio óptico se detiene cerca de la papila óptica antes del nacimiento y no se completa hasta aproximadamente la semana 10 postnatal (5,6).

1.1.2. Embriología de la coroides

Al final de la quinta semana de desarrollo, la copa óptica está rodeada por el exterior de células mesenquimales originadas en la cresta neural, que se divide en dos capas: una capa vascular interna parecida a la piamadre del cerebro y una capa fibrosa externa similar a la duramadre. La capa interna se transforma en la coroides, una capa muy pigmentada que aporta soporte vascular. A su vez, la capa externa se convierte en la esclerótica, aportando soporte mecánico al globo ocular. Sobre la semana 15 se originan los primeros vasos sanguíneos de la coroides, diferenciándose en arterias y venas en la semana 22 (5,7).

1.1.3. Embriología del cuerpo vítreo

La cavidad de la copa óptica es invadida por células mesenquimales y este tejido mesenquimal origina los vasos hialoideos. La arteria hialoidea penetra en el interior del globo ocular por la fisura coroidea del tallo óptico, pasando por la retina. Sobre la superficie retiniana se forma una capa vascular que atraviesa el cuerpo vítreo y se ramifica en la pared posterior del cristalino, irrigándolo. A su vez, la arteria hialoidea genera una red de fibras entre la retina y el cristalino. Los espacios intersticiales que

existen entre ellas se rellenan de una masa densa intercelular, transparente y gelatinosa conocida como vítreo. A medida que avanza la vasculogénesis de la retina, los vasos hialoideos se obliteran, dejando un vestigio conocido como canal hialoideo. La arteria central de la retina (ACR) y sus ramas se originan a partir de la parte más proximal de la arteria hialoidea (Figura 3) (6).

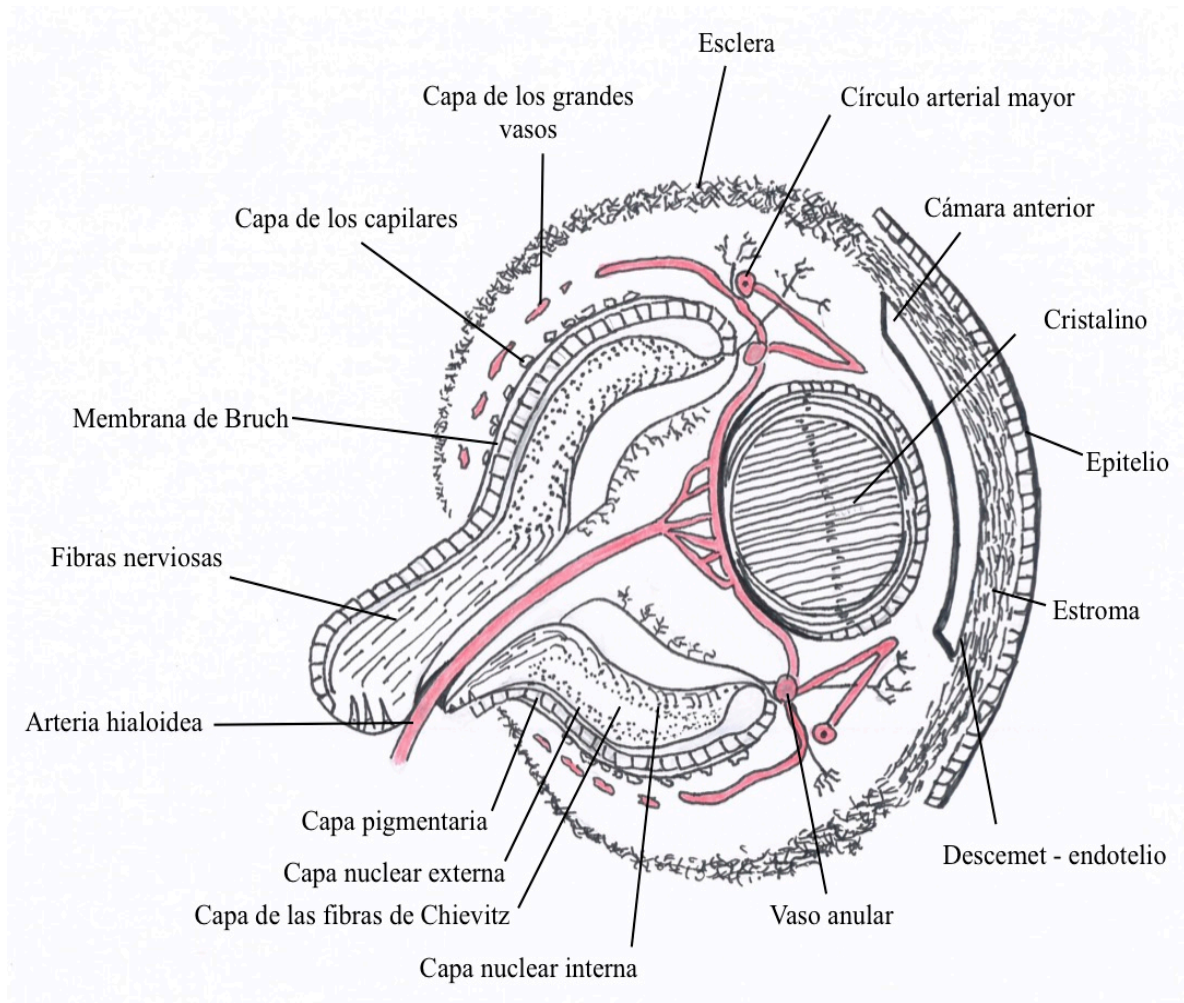


Figura 3: Desarrollo vascular del ojo embrionario

1.2. Anatomía

1.2.1. Anatomía de la retina

La retina es una prolongación del sistema nervioso central cuya función es transmitir impulsos nerviosos al cerebro para ser convertidos en imágenes. Se divide clásicamente en las siguientes diez capas (Figura 4) (8).

- **EPR:** es la capa más externa de la retina, separada de la coriocapilar por la membrana de Bruch. Es una monocapa celular opaca que ejerce de soporte de la retina neural. Su misión es la regeneración del fotorpigmento y evitar la dispersión de la luz en el interior del ojo. Su tonalidad oscura proviene de la melanina.
- **Segmentos externos e internos de los fotorreceptores:** forman la capa de conos y los bastones.
- **Membrana limitante externa:** separa la capa de conos y bastones de la capa granulosa externa.
- **Capa nuclear o granular externa:** comprende los cuerpos neuronales de los conos y los bastones. Contiene gran cantidad de pigmento amarillo xantófilo, aumentando su concentración en la mácula.
- **Capa plexiforme externa:** está integrada por los axones de los fotorreceptores que forman sinapsis con las células horizontales y bipolares. Al igual que la capa anterior, contiene gran cantidad de pigmento xantófilo.
- **Capa nuclear o granulosa interna:** está formada por dendritas de las células horizontales y bipolares y las células amacrinas y de Müller.
- **Capa plexiforme interna:** es la capa donde establecen conexiones las células bipolares, amacrinas y ganglionares. Está ausente en el centro de la foveola.
- **Capa de células ganglionares:** contiene células ganglionares y células amacrinas. En la región macular adquiere su mayor grosor, estando ausente en la fovea.
- **Capa de fibras nerviosas:** está integrada por axones de las células ganglionares que cruzan la retina para salir por la papila.
- **Membrana limitante interna:** separa la retina del vítreo y es la capa más interna de la retina.

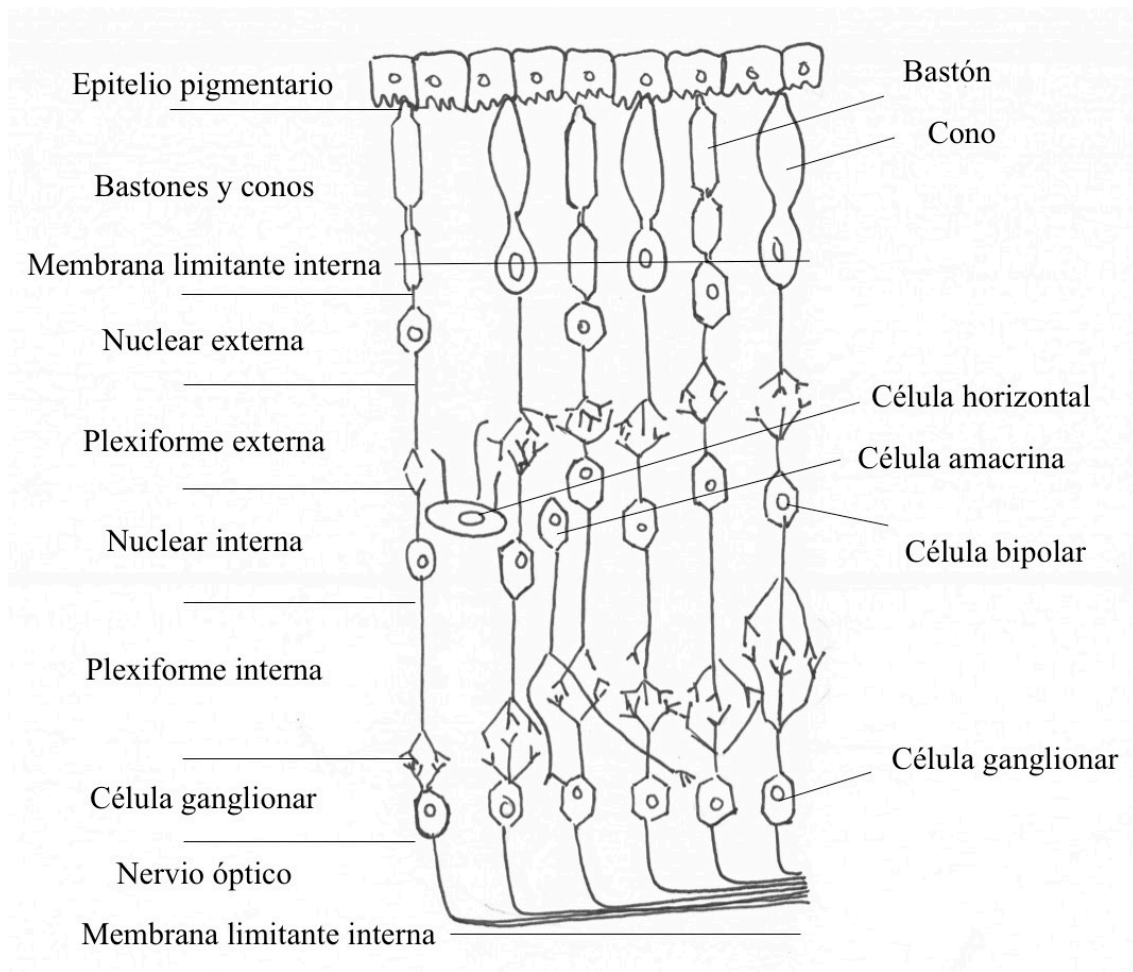


Figura 4: Capas de la retina

1.2.2. Anatomía de la coroides

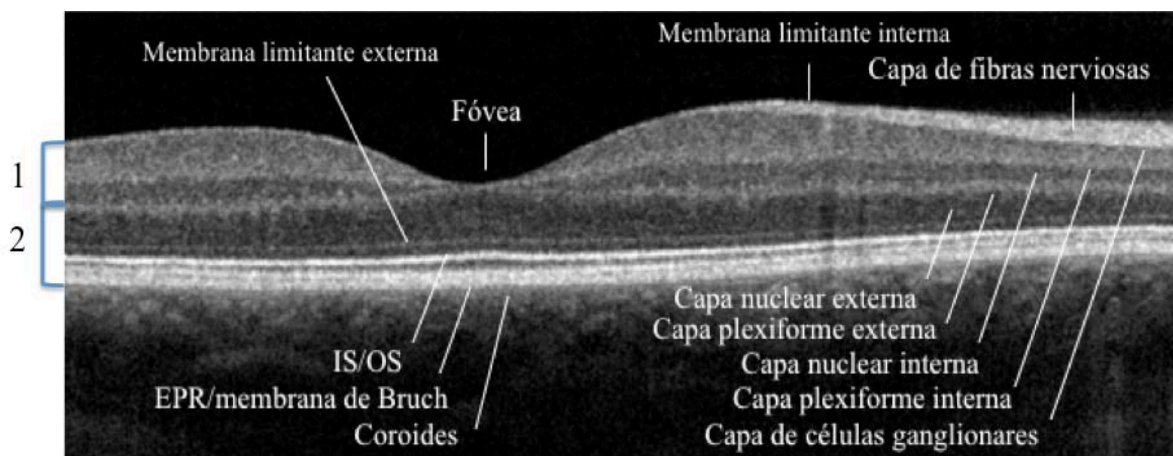
La coroides se sitúa entre la esclera y la retina. En su parte externa mantiene uniones laxas con la esclera, a diferencia de su parte interna, donde las uniones son más firmes con la retina. Es la zona del organismo con mayor riego sanguíneo, proporcionando irrigación a la porción externa de la retina. La coroides está formada por vasos sanguíneos que nutren el EPR, el tejido conectivo y los melanocitos, los cuales le dan color. Sus capas son las siguientes:

- **Membrana de Bruch:** es la capa más interna y separa la coriocapilar del EPR. La membrana basal del EPR forma la capa externa de la membrana de Bruch. Las funciones de la membrana de Bruch son muy importantes: por un lado, evita que los vasos sanguíneos de la coroides invadan la retina y por otro lado, permiten que la coroides aporte nutrientes a la retina externa.

- Estroma corioideo: está formado por los grandes vasos corioideos.
- Coriocapilar: nutre el tercio externo de la retina. En su interior tiene forma lobular con arteriolas centrales que nutren a los lechos capilares y son drenados por vénulas periféricas. Los capilares presentan unas paredes muy delgadas y fenestradas, lo cual favorece un transporte pasivo de fluido.
- Supracoroides y lámina fusca: es la capa más externa en contacto con la esclera (8–10).

1.2.3. Irrigación de la retina y barrera hematorretiniana

El sistema vascular retiniano es un sistema cerrado. La estructura vascular de los capilares es diferente a los de la coroides, no son fenestrados y tampoco existe un espacio virtual extracelular entre las células de la retina. La nutrición de la retina se produce a través de dos árboles vasculares diferenciados. La retina externa, comprendida por el EPR, los fotorreceptores, las capas granulosa y plexiforme externa y la fóvea, es irrigada por la coriocapilar. Los dos tercios internos de la retina reciben aporte sanguíneo a partir de la ACR y sus ramas (Figura 5) (8,11). La circulación de la coroides es independiente a la de la retina, corre a cargo de las arterias ciliares posteriores y de las arterias ciliares anteriores recurrentes. Su drenaje se realiza a través de las venas vorticosas de la periferia media a la vena oftálmica superior.



1: Irrigación por arteria central de la retina y sus ramas
 2: Irrigación por la coroides

Figura 5: Irrigación de la retina

La barrera hematorretiniana es una barrera que evita el paso de sustancias de la sangre a la retina. Se divide en 2 sistemas: barrera hematorretiniana externa y barrera hematorretiniana interna. La externa está formada por el EPR y la membrana de Bruch. La interna está constituida por las uniones estrechas de las células del endotelio capilar y limitan la difusión extracelular, de manera que los metabolitos podrán alcanzar la retina mediante transporte activo. Las uniones estrechas entre las células del EPR y del endotelio vascular son básicas para el control del transporte de líquidos y solutos a través de la barrera, así como para prevenir la entrada de sustancias tóxicas y componentes del plasma a la retina (11).

1.3. Vascularización de la retina y coroides

De la arteria carótida interna deriva la arteria oftálmica, que a su vez se ramifica en la ACR, las arterias ciliares posteriores y las arterias ciliares anteriores. La ACR, las arterias ciliares posteriores y la red vascular pial del nervio óptico irrigan la región intraorbitaria del nervio óptico, la retina y la coroides.

La ACR se introduce en el nervio óptico y en la región intraocular se localiza a nivel de la papila óptica. Se divide en cuatro ramas, cada una de las cuales irriga un cuadrante de la retina. A partir de estas, surgen ramas dependientes que se irradian a través de la superficie de la retina radialmente, desde el lado nasal del nervio óptico. Las ramas temporales se arquean por encima y por debajo de la fóvea, eventualmente irradiando hacia la fóvea en todas las direcciones. En general, los trayectos seguidos por las principales ramas arteriales imitan los trayectos seguidos por los axones de células ganglionares que convergen en la cabeza del nervio óptico. Existe una zona sin capilares alrededor de las arteriolas que ejerce un papel importante en la maduración, ya que permite la remodelación vascular. Los vasos retinianos se distribuyen en los dos tercios internos de la retina, dentro de la capa de fibras nerviosas. El tercio externo de la retina, incluyendo la capa de fotorreceptores, es avascular. El lecho capilar más profundo se encuentra cerca de los terminales de los axones de los fotorreceptores, pero lejos de las porciones metabólicas y fotorreceptoras de los receptores. Estas partes críticas de los fotorreceptores se encuentran más cerca de los coriocapilares, y es por ello que se nutren desde la coroides. Las capas internas de la retina están ausentes en el centro de la fóvea, donde no hay capilares. Este hecho enfatiza la dependencia crítica de

los fotorreceptores de la circulación coroidea, lo cual es claramente visible en la oclusión de la ACR, donde solo la fovea es nutrida por la coroides y adopta el patrón de mancha rojo cereza (Figura 6).

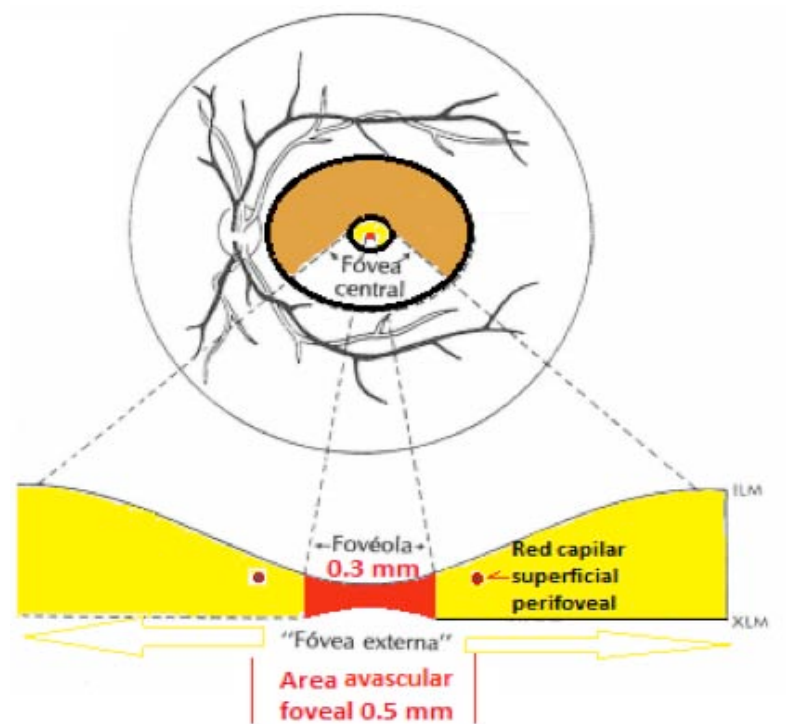


Figura 6: Vascularización de la mácula

La retina periférica extrema es también avascular. Los capilares se distribuyen de modo laminar, formando dos capas de red fina. En la parte central de la retina, las redes de capilares son incluso más densas, pudiendo tener entre tres y cuatro lechos capilares a diferencia de la periferia, que tiene una red vascular menos densa formada por una única capa (Figura 7). No hay shunts en la jerarquía de ramificación de la ACR, ni tampoco superposición en las regiones irrigadas por las arteriolas terminales. Se trata de un sistema segmentado y endoarterial. El mismo patrón se repite en el drenaje por la vena central de la retina. Como resultado, la circulación de la retina es vulnerable a oclusiones de ramas, tanto arteriales como venosas, ya que ninguna de ellas puede ser compensada por rutas alternativas de irrigación y drenaje. Es por eso que defectos vasculares sectoriales pueden desencadenar una neovascularización perjudicial. El endotelio en los vasos retinianos es del tipo barrera, similar a los vasos sanguíneos del cerebro, y se puede hablar justificadamente de la barrera hematorretiniana. En este sentido, la circulación interna de la retina es muy diferente del suministro a los fotorreceptores por los coriocapilares, donde los capilares son altamente permeables.

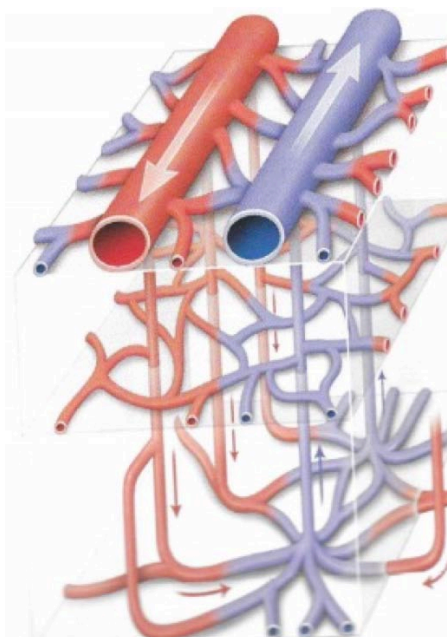


Figura 7: Plexos vasculares retinianos

Las arterias ciliares posteriores pueden tener entre 1 y 5 troncos, en la mayoría de individuos tienen entre 2 y 3 troncos, y se ramifican en 10-20 arterias ciliares posteriores cortas y 2 arterias ciliares posteriores largas. Las cortas se introducen en la esclerótica perforándola, y forman una red densa. Esta red es una capa coriocapilar adyacente a la membrana de Bruch y al EPR, que aporta flujo arterial a la coroides posterior y a la región anterior del nervio óptico. En cambio, las arterias ciliares posteriores largas irrigan la región anterior de la coroides, el iris y el cuerpo ciliar. El territorio irrigado por cada arteria ciliar posterior corta es variable entre individuos. Las ramas medial y lateral se anastomosan formando un círculo elíptico alrededor del nervio óptico, conocido como círculo arterial de Zinn y Haller. De este se originan ramas que nutren la coroides, el nervio óptico y las ramas piales. En el polo posterior, la coriocapilar se distribuye de manera lobular con arteriolas nutricias y en el área periférica y ecuatorial, se distribuye en patrón de huso.

Los lechos capilares de la retina son drenados por pequeñas venas que se fusionan para formar una vena más grande, la cual transcurre paralela a las ramas de la ACR. Las venas se unen en la cabeza del nervio óptico como un solo vaso, la vena central de la retina, que se introduce en el nervio óptico en compañía de la ACR. Normalmente, la vena central de la retina emerge del nervio junto con la arteria y se une a la vena oftálmica superior. Alternativamente, puede pasar por la fisura orbitaria

superior para conectarse directamente con el seno cavernoso, pero normalmente se produce la derivación a la vena oftálmica superior (9,12–15).

1.3.1. Regulación del flujo sanguíneo ocular

La regulación del flujo sanguíneo ocular está influenciada por la carencia de fenestraciones de los vasos retinianos y su falta de inervación. Las hormonas vasoactivas que se encuentran en la luz vascular no pueden mediar sobre el flujo vascular porque la falta de fenestraciones de los vasos impide que estas puedan acceder al revestimiento muscular de las arteriolas. Desde el punto de vista anatómico, las arterias retinianas, salvo el tronco vascular central retiniano, son consideradas arteriolas dado que presentan fibras aisladas de músculo liso en vez de túnica muscular continua (16).

La regulación del flujo sanguíneo se produce en todos los tejidos del organismo mediante control hormonal y nervioso. A nivel de la microvasculatura, el tono muscular regula el flujo sanguíneo, además de la presión hidrostática vascular intraluminal. Esta última es esencial para el control del flujo de proteínas y para mantener la hidratación de los tejidos. El flujo sanguíneo de la retina y del nervio óptico se regula mediante mecanismos miogénicos y metabólicos, a diferencia del flujo sanguíneo de la coroides, que suele estar regulado por mecanismos hormonales y neurales. Para mantener la agudeza visual en todo momento, el ojo ejerce una autorregulación vascular que permite mantener el flujo sanguíneo adecuado para proporcionar nutrientes y oxígeno a todas las estructuras oculares, adaptándose a todas sus necesidades y cambios (17). Dicha autorregulación permite responder rápida y localmente a cambios de tensión arterial, hipo o hiperglucemias y falta de oxígeno o nutrientes.

El flujo ocular es autorregulado por los tejidos oculares, en función de sus necesidades. Esta regulación es un proceso complejo y puede realizarse mediante distintos mecanismos. La autorregulación mecánica es otro mecanismo de regulación. Consiste en regular el flujo mediante vasoconstricción o vasodilatación según la presión arterial. También se ha descrito la autorregulación metabólica, que consiste en cubrir las necesidades nutricionales del tejido, influenciado por las condiciones locales, como pueden ser los niveles de oxígeno, adenosina y dióxido de carbono, entre otros (18).

La regulación del flujo sanguíneo retiniano depende de la actividad de las células endoteliales. Estas liberan factores vasoactivos capaces de regular el tamaño de los vasos, modificando la actividad de su musculatura lisa así como de los pericitos. También se liberan intraluminalmente, facilitando la agregación plaquetaria y la coagulación sanguínea. Las células gliales y neuronales influyen en el tamaño de los vasos a través de la regulación neurovascular. La dimensión fractal de los vasos busca facilitar la liberación de nutrientes desde las estructuras microvasculares hasta las células. Con la finalidad de minimizar el gasto secundario al flujo y al metabolismo celular, la energía debe ser diferente en la región pulsátil y en la microcirculación, para minimizar la onda de reflexión. Pequeños incrementos en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inducen incrementos en la densidad y el diámetro arterial. Los vasos de la coroides están inervados por el sistema nervioso autónomo, y al tener los capilares fenestrados, aportan oxígeno y otras sustancias a la retina (19,20).

1.4. Retinopatía del prematuro (ROP): Definición

La ROP, antes conocida como “fibroplasia retrolental”, es una enfermedad de etiología multifactorial. Se caracteriza por una vascularización anómala de la retina que provoca una vitreorretinopatía fibrovascular y vasculoproliferativa en niños prematuros. Es la causa más frecuente de ceguera en la infancia (21).

1.4.1. Recuerdo histórico

La ROP fue descrita en 1942 por primera vez por Theodore L. Terry, quien acuñó el término de fibroplasia retrolental, tras observar membranas vasculares blanco-grisáceas en ambos ojos de niños prematuros (22,23). El término de ROP, usado hasta la actualidad, fue descrito por Heath en 1952 (24).

Durante los años 50 se produjo un aumento del uso de oxígeno suplementario como tratamiento de los niños prematuros. Fue entonces cuando en 1952, Kinsey describió por primera vez la relación entre la oxigenoterapia de los recién nacidos prematuros y el aumento en la incidencia de la ROP (25,26). Desde ese momento se tomaron medidas restrictivas para evitar el aumento de la enfermedad. Sin embargo, al mismo tiempo, se produjo un incremento en la morbimortalidad de los prematuros por causas respiratorias y cerebrales, entre otras. Desde los años 80 hasta la actualidad, la

ROP ha sufrido un incremento en su incidencia debido a los avances en los cuidados neonatales (27).

La primera Clasificación Internacional de la ROP (IC-ROP) se publicó en 1984, posteriormente ha sido revisada en 1987 y 2005. Esta clasificación apareció fruto del consenso de un grupo internacional de expertos, que tenía como objetivo unificar criterios tanto de diagnóstico como de tratamiento (28,29).

1.4.2. Epidemiología

La ROP es la tercera causa de ceguera infantil en los países desarrollados y la primera en los países subdesarrollados (30). Se ha descrito que al menos 50.000 niños con ROP evolucionan a la ceguera anualmente (31).

En los países desarrollados, existe un incremento en la tasa de prematuridad y secundariamente un aumento de la ROP. Son varios los factores que pueden explicar este crecimiento: la reproducción asistida, el aumento de la edad materna, causas genéticas y factores socioeconómicos y ambientales (32,33).

Existen varios ensayos clínicos multicéntricos realizados en Estados Unidos sobre la incidencia de la ROP que se toman como referencia internacional. Entre los años 1986 y 1987, se realizó el ensayo multicéntrico para el tratamiento con crioterapia de la ROP (CRYO-ROP). Entre el 2000 y 2002, se llevó a cabo el estudio sobre el tratamiento temprano de la ROP (ET-ROP) y entre los años 2011 y 2013, se publicó el estudio del Sistema de telemedicina para la evaluación de la ROP en fase aguda (E-ROP). En todos ellos, se estudiaron recién nacidos con un peso corporal inferior a 1251 gramos, es decir, prematuros con mayor riesgo de presentar ROP grave. La incidencia general de ROP fue de aproximadamente un 65%, de ellos un 15-20% de prematuros sufrían ROP preumbral y un 5% ROP umbral (34).

En Suecia se han realizado varios estudios con la finalidad de mejorar y optimizar el programa de cribado de la ROP. El último de ellos abarca datos de los años 2008 a 2017 y propone reducir el límite superior de cribado una semana, es decir < 30 semanas de edad gestacional (EG), y el primer examen en lactantes de 26 semanas o más. Estas modificaciones pretenden disminuir la carga económica del cribado de la

ROP y evitar el estrés de las exploraciones a muchos lactantes. En este trabajo estudiaron a 8473 niños, de los cuales 7249 tenían una EG de <31 semanas. La EG media fue de 28,3 semanas y la media de peso al nacer de 1109,5 gramos. El 31,9% tenía ROP y un 6,1% precisó tratamiento para la ROP. Respecto a estudios de años anteriores, se observó una disminución en el tratamiento de los prematuros con una mayor EG y un aumento de la necesidad de tratamiento en aquellos más inmaduros. El progreso de la neonatología determinó que en niños con mayor EG se redujera la necesidad de tratamiento. A su vez, al aumentar la supervivencia de los niños más inmaduros (≤ 24 semanas) se incrementó la necesidad de tratamiento en estos (35).

En Estados Unidos, el Grupo de Estudio de Crecimiento Postnatal y ROP (G-ROP) se propuso estudiar la incidencia, el inicio y el curso temprano de la ROP en una cohorte de 7483 niños. Los pacientes tenían un promedio de peso al nacer de 1099 gramos y de 28 semanas de EG. El 43,1% de la muestra desarrolló ROP, el 6,1% ROP tipo 1 y el 6,3% ROP tipo 2. Un 6,9% precisó tratamiento de la ROP. El 98,1% de los casos de ROP tipo 1 y 2 se produjeron en prematuros con un peso al nacer inferior de 1251 gramos. En este trabajo más del 40% de los prematuros en riesgo desarrolló algún estadio de ROP, en la mayoría de ellos la ROP regresó sin tratamiento. Sin embargo, el 12,5% desarrolló ROP severa, sobre todo en niños con un peso menor de 1251 gramos al nacer.

Los avances en los cuidados obstétricos y neonatales, permiten la supervivencia de recién nacidos cada vez más inmaduros. Ello conlleva un incremento de las patologías propias de la prematuridad como la displasia broncopulmonar (DBP), la sepsis, el ductus arterioso persistente (DAP), la enteritis necrotizante y la ROP. Es por ello que se ha incrementado el número de casos de ROP susceptible de tratamiento en estos últimos años (36–38).

La situación en los países en vías de desarrollo es diferente, donde la tasa de prematuridad, el bajo peso al nacer y la mortalidad es aún mayor, pudiendo encontrar ROP en niños con peso al nacer >1500-2000 gramos y EG >32 semanas (39).

1.4.3. Fisiopatología

Durante las primeras semanas de vida, la retina interna avascular recibe oxígeno y nutrientes mediante difusión a partir de los vasos coroideos. A partir de la semana 16 de gestación, su aportación se hace insuficiente y se inicia el desarrollo de la vascularización retiniana de forma centrífuga desde la papila a la periferia a partir del mesénquima. Sobre la semana 32 de gestación se completa la vascularización de la retina nasal, a diferencia de la retina temporal, que se completa entre las semanas 37 y 40 (40,41).

Existen distintas teorías sobre la vascularización ocular. Ashton en 1966 afirmó que los vasos retinianos se originan a partir de células fusiformes de la adventicia de los vasos hialoideos a nivel de la papila óptica, desde donde a partir de la semana 16 de embarazo, emigran hacia la periferia en respuesta a estímulos como la hipoxia y la liberación de factores angiogénicos avanzando 0,1mm al día (42). Michaelson, en 1949, y Cogan, en 1963, mantenían que los capilares partían de vasos maduros (43,44).

En el desarrollo vascular retiniano existen dos fases. La fase temprana, conocida como vasculogénesis, se inicia antes de la semana 14 y finaliza sobre la semana 21 de gestación. Esta se origina a nivel de las células precursoras vasculares de origen mesenquimal que salen del nervio óptico y forman los vasos principales de la retina, formando las cuatro arcadas hacia la retina periférica. Las células precursoras de los astrocitos retinianos migran también hacia la retina periférica con la finalidad de envolver los vasos y participar en la formación de la barrera hematorretiniana (45–47).

La segunda fase, llamada angiogénesis, se inicia a partir de la semana 21 de gestación y consiste en la formación de nuevos vasos a partir de otros ya existentes, incrementando la densidad capilar de la retina central, la formación de vasos periféricos superficiales, los capilares peripapilares radiales y el plexo capilar (48–50).

Durante la vasculogénesis, la circulación coroidea se encarga de suplir la hipoxia de la retina por lo que es una fase independiente del VEGF. La angiogénesis, a diferencia de la primera fase, sí es dependiente del VEGF. Este es secretado por los astrocitos y las células de Müller en respuesta a la hipoxia de la retina avascular durante la vida intrauterina, estimulando la angiogénesis en las células endoteliales (47,51).

El VEGF no es el único factor que contribuye en el proceso, también adquiere importancia el factor de crecimiento insulinoide (IGF-1). Este factor es un factor independiente de oxígeno y es secretado por el líquido amniótico y la placenta. La síntesis de IGF-1 se regula según la disponibilidad de aminoácidos y refleja el estado de nutrición de los prematuros. Independientemente de que los niveles de VEGF sean normales, si los niveles de IGF-1 están disminuidos, se produce una vascularización anormal de la retina, este factor juega un papel permisivo sobre el VEGF. Otros factores que también influyen en la vascularización son el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (b-FGF) y el factor de crecimiento transformador β 1 (TGF- β 1) (52,53).

La ROP consta de dos fases, la fase aguda, conocida como vasoobliteración hiperóxica y la fase crónica o tardía conocida como vasoproliferativa. La primera se inicia en el nacimiento y finaliza a las 30-32 semanas de EG, como respuesta al incremento de las concentraciones de oxígeno en el ambiente extrauterino. Este ambiente hiperóxico frecuentemente se ve acentuado por la oxigenoterapia que en ocasiones precisa el paciente. La hiperoxia provoca una disminución de la secreción de los factores IGF-1 y VEGF, produciéndose una vasoobliteración de los vasos retinianos que puede provocar un retraso o interrupción de la vasculogénesis normal (54,55).

La isquemia retiniana secundaria al cese de la vascularización, el aumento de la demanda metabólica de la retina y la hipoxia provocada por las patologías respiratorias del prematuro, conducen de nuevo a un ambiente de hipoxia. Los niveles de VEGF, entre otros factores, aumentan en respuesta a la hipoxia. A su vez con la maduración de los órganos se reanuda la síntesis de IGF-1. La liberación de los factores angiogénicos en el vítreo hace que continúe la vascularización normal de la retina. Sin embargo, cuando estos factores no actúan adecuadamente, se produce una vascularización retiniana anómala, iniciándose de este modo la segunda fase de la ROP. Esta segunda fase vasoproliferativa suele ocurrir sobre las 32 y 34 semanas de EG y va a dar lugar a la neovascularización retiniana hacia el vítreo (54,56,57).

1.4.3.1. Vascularización anómala de la ROP

1.4.3.1.1. Modelos experimentales de ROP

En modelos animales de ROP, se estudió la posibilidad de que la exposición al oxígeno extrauterino sea la causa del cese del crecimiento de los vasos y de la

vasoobliteración secundaria a la supresión del VEGF. Los ojos de animales como ratones, ratas y gatos nacidos a término, no están completamente vascularizados al nacer y son similares al desarrollo vascular de la retina de los bebés prematuros. Cuando estos animales se exponen a la hiperoxia, se induce la pérdida de algunos vasos y el cese del desarrollo normal de los vasos retinianos, lo que imita la fase I de la ROP (58–60). Al regresar los ratones al aire ambiental, las porciones no fusionadas de la retina se vuelven hipóxicas, similar a lo que ocurre en la fase II de la ROP y otras retinopatías. En la retina isquémica, concretamente en la capa de células ganglionares y la capa nuclear interna, se produce un aumento en la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del VEGF, con el subsiguiente desarrollo de la neovascularización. En cambio, la supresión de la producción de ARNm del VEGF con hiperoxia causa la pérdida o la obstrucción de los vasos sanguíneos de la retina inmadura (11,46,68). Además de la vasoobliteración, en el ratón también se ha descrito la formación de brotes endoteliales hacia el vítreo. Sin embargo, en la ROP primero se produce un retraso en el desarrollo vascular de la retina en lugar de una vasoobliteración, con la subsiguiente vasoproliferación retiniana (54).

El desarrollo normal de los vasos retinianos en modelos animales también depende del VEGF. Su crecimiento se desarrolla de forma centrífuga desde el nervio óptico hacia la periferia. Sin embargo, la demanda de oxígeno es mayor en la periferia que en las áreas centrales de la retina. Esto provoca mayores concentraciones de VEGF en la periferia, estimulando de este modo el crecimiento normal de los vasos.

El VEGF aparece en la retina inducido por la "hipoxia fisiológica" que precede al crecimiento de los vasos. Los vasos sanguíneos se expanden hacia el estímulo del VEGF (55). A medida que la hipoxia disminuye, gracias al aporte de oxígeno procedente de los vasos recién formados, la expresión del ARNm del VEGF se suprime. Este desarrollo vascular normal en los modelos de ratón y rata de ROP se interrumpe por la exposición al oxígeno. La hiperoxia causa la supresión del ARNm del VEGF, esto provoca la pérdida de la onda fisiológica de producción del VEGF, que se localiza en el frente vascular en crecimiento e interrumpe el desarrollo vascular normal (55,61). También se ha descrito que pequeños incrementos del VEGF pueden provocar un aumento de la densidad arterial y el diámetro arterial.

1.4.3.1.2. Cresta monticular

La cresta monticular es una estructura de vital importancia en la patogénesis de la ROP, a partir de la cual se puede originar neovascularización anómala o se puede reanudar la vascularización normal de la retina.

La cresta está formada por una colección anterior de células en forma de huso en la capa de fibras nerviosas y una cara posterior vascularizada más pequeña presente de manera variable. Han sido varias las teorías sobre la histología de la cresta. Ashton presumió que las células de la cresta en forma de huso eran los angioblastos mesenquimales que construían la vasculatura retiniana en desarrollo (42). Otros investigadores sugirieron que la cresta es heterogénea y consiste en una población más pequeña de células precursoras vasculares en la parte posterior y una población anterior más grande, posiblemente glial, en la parte anterior (62). En cambio, en otros estudios se habla de precursores de pericitos y células accesorias que cumplen una función de desarrollo, pero que no persisten más allá del desarrollo temprano (63) (Figura 8).

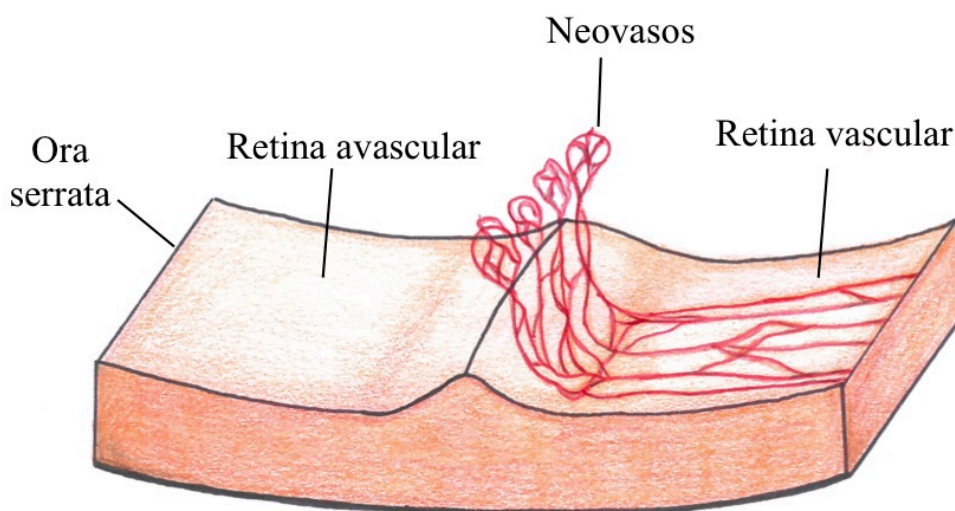


Figura 8. Dibujo de la cresta de la ROP

Debido a la importancia de la cresta en la patogénesis de la ROP, se realizó un estudio para su evaluación inmunohistoquímica. Se observó que casi todas las células en forma de huso que constituyen la parte anterior de la cresta son gliales. Principalmente son células precursoras de astrocitos positivos a la proteína Pax2 y en menor medida, astrocitos maduros positivos a la proteína gliofibrilar ácida (GFAP). Los astrocitos

inmaduros que se encuentran justo delante de los vasos retinianos en desarrollo secretan VEGF y otras citoquinas que estimulan la extensión vascular. Parece posible que la secreción de VEGF por las células precursoras de los astrocitos en la cresta pueda estimular la neovascularización, que suele aparecer justo después de la cresta (64).

Existen dos teorías sobre la formación de la cresta hiper celular y los estudios respaldan ambas posibilidades. La primera sugiere que la hiperplasia surge de la división de células gliales. Sin embargo, según la segunda teoría, las células precursoras de los astrocitos se acumulan focalmente, debido a la interrupción de su migración radial en el borde de la retina vascularizada y avascular. En estudios realizados en ratones sometidos a un nivel bajo de oxígeno, se ha observado que la proliferación aumenta y la migración se reduce en los precursores de astrocitos de la retina (65).

1.4.4. Factores de riesgo

La ROP es una enfermedad multifactorial. Son muchos los estudios que describen los distintos factores de riesgo asociados a esta enfermedad, algunos de los cuales pueden causar ROP severa. El grado de prematuridad es en sí mismo el factor de riesgo más consistente para la ROP. La identificación de los factores que interfieren en la progresión de la ROP y el conocimiento de su etiología, ayuda a los neonatólogos y oftalmólogos a realizar un cribado cuidadoso, un diagnóstico preciso, así como a prevenir el desarrollo de la enfermedad (66).

1.4.4.1. Factores de riesgo principales

1.4.4.1.1. Prematuridad: edad gestacional y peso al nacer

Múltiples estudios señalan la baja EG y el peso al nacer como dos de los factores más importantes para el desarrollo de la ROP (67–69). En 1945 Terry (70) propuso que la ROP podría deberse a la inmadurez del recién nacido, pero no fue hasta los años 70 cuando se empezó a estudiar la relación entre la ROP y el bajo peso al nacer. El CRYO-ROP, tras estudiar 4099 lactantes con un peso al nacer <1251 gramos, concluyó que existía una fuerte relación entre el bajo peso al nacer, la EG más temprana y el desarrollo de ROP umbral (71). También se objetivó que al aumentar una semana la EG, las probabilidades de desarrollar ROP umbral disminuían un 19%, del mismo modo que al incrementar 100 gramos de peso al nacer, las probabilidades se reducían un 27%.

En el estudio ET-ROP la incidencia de ROP fue del 47% en niños con un peso al nacer entre 1000-1251 gramos y en aquellos con un peso de <1000 fue del 81,6%. También se describió la incidencia de ROP según la EG, esta fue del 60% en los niños nacidos con EG de 28-31 semanas y del 80% en niños con EG <28 semanas (72). Estos resultados han sido corroborados por estudios posteriores tanto para el riesgo de desarrollar ROP como para la ROP susceptible de tratamiento.

1.4.4.1.2. Oxigenoterapia

El primer factor de riesgo descrito relacionado con la ROP fue el oxígeno. La relación entre la hiperoxigenación y la elevada incidencia de ROP ya fue estudiada en la década de los 50. Fueron varios los estudios que propusieron el oxígeno como única causa de ROP. A raíz de su publicación y con el avance de las tecnologías, mejoraron las pautas de oxigenoterapia en estos pacientes, de tal modo que se logró disminuir la incidencia de ROP. En cambio, se incrementó la morbimortalidad secundaria a patología pulmonar y neurológica (26,73,74).

Son muchos los estudios que constatan la relación entre el oxígeno y la ROP, de ahí la gran importancia de su monitorización. Aun hoy en día, se desconocen las cifras de oxígeno arterial óptimas para evitar la ROP en estos pacientes sin incrementar su morbimortalidad (38). Se han descrito casos de ROP en niños con escasa demanda de oxígeno y no todos los niños sometidos a oxigenoterapia desarrollan ROP. Esto sugiere que existen otros factores involucrados en el desarrollo y la progresión de esta patología (75).

Diversos estudios consideraban que el oxígeno no estaba implicado en la patogenicidad de la ROP, sino que era la isquemia retiniana periférica la que provocaba la liberación de factores angiogénicos por parte de la retina. Fue entonces cuando se planteó el uso de oxígeno como tratamiento de la neovascularización (76,77). Entre 1994 y 1999 se realizó un estudio prospectivo denominado “Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity” (STOP-ROP), el cual estudió una muestra de 649 prematuros con ROP preumbral que se dividió aleatoriamente en dos grupos. Al grupo experimental se le asignó una saturación de oxígeno fraccional del 96% o del 99% y al grupo control se le asignó una saturación de entre el 89% y el 94%. Los resultados, a pesar de no ser significativos, fueron favorables demostrando que el

oxígeno suplementario reducía la progresión de la ROP. A su vez, se observó un incremento en las complicaciones a nivel pulmonar cuando se aumentaba la saturación de oxígeno (78,79).

En el año 2003, un nuevo estudio se llevó a cabo con la finalidad de lograr una saturación de oxígeno en sangre de 88-93%, así como de minimizar los cambios en las cifras de la saturación parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Se observó una disminución hasta el 2% de la tasa de ROP severa, así como una disminución de la tasa de DBP (80). En 2011 se publicaron los resultados del meta-análisis prospectivo NeOProm “Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis collaboration study protocol”. Entre sus resultados no se logran definir las cifras de oxigenación ideales en los prematuros. Sin embargo, proponen como objetivo niveles de saturación de oxígeno entre 90-94/95 %, estableciendo cifras de 89% y 95% como límites de alerta (81).

1.4.4.2. Otros factores de riesgo

1.4.4.2.1. Factores maternos

Los trastornos hipertensivos en el embarazo se asocian con frecuencia con morbilidades perinatales. También se han relacionado con niveles elevados de factores anti-angiogénicos como el factor tirosina quinasa-1 soluble (sFlt-1) y el factor de crecimiento de la placenta (75,82). Diversos estudios encontraron que los trastornos hipertensivos, incluyendo la preeclampsia y la eclampsia, son factores de riesgo significativos para el desarrollo de la ROP (82,83). Por el contrario, otros estudios observaron que no existía relación entre preeclampsia y ROP o que la asociación era reducida (84,85). Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis donde no se demuestra una relación clara entre estos factores (86).

La edad materna avanzada se ha asociado a varios resultados adversos incluyendo el aborto espontáneo, la restricción del crecimiento intraútero, la prematuridad, el bajo peso al nacer y las anomalías cromosómicas (87,88). En cuanto a la relación de la edad materna avanzada y la ROP, no está muy clara y los resultados son contradictorios ya que existe una amplia variabilidad en el rango de edad de las madres que participan en los estudios.

La exposición al humo del tabaco durante el embarazo se ha asociado con el bajo peso al nacer. En estudios in vitro se ha demostrado que la nicotina aumenta el VEGF (89). Un estudio alemán encontró que el tabaquismo materno estaba relacionado con la restricción del crecimiento y el desarrollo de ROP (90). Sin embargo, existen diversos estudios con resultados opuestos sobre la asociación del tabaquismo materno y la ROP.

Otros factores maternos sobre los que se está estudiando la posible asociación con la ROP son la anemia ferropénica, la plaquetopenia, el recuento de leucocitos materno y el uso de medicación.

1.4.4.2.2. Factores prenatales y perinatales

También se ha estudiado la relación entre la ROP y las técnicas de reproducción asistida, incluyendo la fecundación in vitro (FIV). Algunos estudios identifican las técnicas de reproducción asistida como un factor independiente para el desarrollo de ROP. La ROP también se relaciona con el bajo peso al nacer, la EG temprana y los nacimientos múltiples (91,92). La mejoría en las técnicas de FIV sugiere una reducción del riesgo de sufrir ROP severa (93).

Se ha demostrado que las tasas de ROP son más bajas en hospitales de alto nivel o centro de estudios de grandes ensayos clínicos. En CRYO-ROP se encontró que los niños nacidos fuera de los centros de referencia del estudio tenían más riesgo de desarrollar ROP umbral (71). ET-ROP avaló estos resultados, demostrando que los prematuros nacidos en el exterior de los centros estudiados tenían más riesgos de sufrir ROP severa (21). Probablemente estos resultados se expliquen porque en los hospitales de alto nivel tienen una mayor experiencia en el manejo y cuidado de prematuros.

La gestación múltiple se asocia con un mayor riesgo de nacimiento prematuro, un menor peso al nacer y morbilidades perinatales que pueden aumentar el riesgo de ROP (94). En el estudio CRYO-ROP se observó que los recién nacidos de un solo niño tienen menos riesgo de ROP que los gemelos o partos múltiples. Estos resultados se confirmaron con varios estudios (71,83). La gestación múltiple también se ha asociado con la ROP susceptible de tratamiento (95).

La puntuación Apgar baja se ha sugerido como un indicador de mala salud neonatal y puede estar asociada con tasas más altas de ROP. Varios estudios describieron puntuaciones de Apgar más bajas en los recién nacidos con ROP, sin embargo, en el análisis multivariante la relación del test de Apgar con la ROP no fue significativa en la mayoría de los estudios (96,97). Es importante reconocer las limitaciones del test de Apgar, ya que no predice el resultado neurológico neonatal individual y es inapropiado utilizar únicamente la puntuación Apgar como prueba de asfixia (98).

1.4.4.3. Comorbilidades y tratamientos

1.4.4.3.1. Complicaciones pulmonares

La apnea se define como el cese de la respiración durante al menos 10 segundos. Una duración de al menos 20 segundos se utiliza frecuentemente para diagnosticar apneas significativas, ya que los niños sanos no tienen apneas de más de 20 segundos (99). Los niños con apnea de prematuridad son más propensos a requerir ventilación mecánica y oxígeno suplementario, por lo que tienen más posibilidades de desarrollar ROP (100,101). Del mismo modo ocurre con el Síndrome de distrés respiratorio agudo, que se origina por la deficiencia de surfactante en el neonato. Suele provocar hipoxia y requiere de ventilación mecánica y oxigenoterapia, ambas asociadas con el aumento de la incidencia de ROP (102,103).

La ventilación mecánica prolongada, a menudo definida como > 7 días de dependencia del respirador, se encuentra entre los factores de riesgo más frecuentemente identificados para la ROP (104). Estudios recientes señalan que la necesidad de apoyo respiratorio, incluyendo la ventilación mecánica y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia en el momento del primer examen, era un factor de riesgo para la remisión de la ROP (105). Del mismo modo, otros trabajos describen que al igual que la ventilación mecánica tradicional, la necesidad de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) también aumenta el riesgo de ROP y retrasa la involución de la misma (106–108).

La DBP, también conocida como enfermedad pulmonar crónica, es una enfermedad que causa la disminución del desarrollo alveolar y capilar, lo que resulta en limitaciones de la función respiratoria (109,110). De acuerdo con los umbrales

propuestos por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NIHCD) y por Jobe y Bancalari, la DBP se define como una necesidad de oxígeno suplementario >21% a los 28 días de vida y/o una necesidad de oxígeno suplementario >21% o de CPAP a las 36 semanas de EG corregida. La DBP se clasifica como leve, moderada o severa. La DBP leve se define como la necesidad de oxígeno suplementario durante \geq 28 días pero no hasta las 36 semanas de EG o hasta el alta. La DBP moderada como la necesidad de oxígeno \geq 28 días y tratamiento con <30% de oxígeno a las 36 semanas de EG. Y la DBP severa como la necesidad de oxígeno \geq 28 días y \geq 30% de oxígeno y/o presión positiva a las 36 semanas de EG (111,112).

1.4.4.3.2. Anemia y transfusión

La anemia del prematuro es una pronunciada disminución de la concentración de hemoglobina después del nacimiento, que se debe a la alteración de la eritropoyesis por la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO). Tanto las transfusiones sanguíneas, como la EPO recombinante y la propia anemia secundaria a bajo nivel de EPO, se han implicado como factores de riesgo de ROP. Algunos estudios reportan que los prematuros con anemia grave prolongada desarrollan una ROP más leve que aquellos menos anémicos (113). La transfusión de glóbulos rojos parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de la retinopatía (114).

1.4.4.3.3. Ductus arterioso persistente

El DAP se ha asociado con morbilidades neonatales como la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante y la DBP. La disminución de la perfusión secundaria al desvío del flujo sanguíneo sistémico podría resultar en hipoxia retiniana, que a su vez podría contribuir al desarrollo o a la progresión de la ROP (75,115). También se han descrito como factores de riesgo de ROP la presencia y/o el tratamiento del ductus (116).

1.4.4.3.4. Hemorragia cerebral intraventricular

La hemorragia cerebral intraventricular es una complicación severa de la prematuridad, que ocurre en un 25-30% de los prematuros nacidos con <1500 gramos. Con frecuencia deriva a un deterioro del desarrollo neurológico. En múltiples estudios se ha relacionado con aumento del riesgo de sufrir ROP (67,117,118).

1.4.4.3.5. Sepsis

La sepsis neonatal es uno de los factores de riesgo de ROP encontrados con frecuencia. Se define como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección (119). La infección y la inflamación perinatal juegan un papel importante en la ROP, siendo varios los estudios que avalan esta afirmación (67,102,120).

1.4.4.3.6. Ganancia de peso postnatal

La pobre ganancia de peso postnatal puede ser indicativo de una deficiente salud general del prematuro. La escasa ganancia de peso y una lenta velocidad de crecimiento postnatal se han asociado con el desarrollo de ROP. En un trabajo publicado por Wallace et al. se describe que cada 60 gramos por debajo del peso esperado a las 6 semanas se asocia con un 20% de incremento de riesgo de ROP (121). Otros estudios reportan que los niños que se encuentran en el cuartil más bajo en cuanto a la velocidad de crecimiento se refiere, tienen un riesgo más alto de desarrollar la retinopatía (122). También se ha descrito que la baja ganancia de peso postnatal se asocia a un aumento más bajo de IGF-1, la hormona que promueve el desarrollo de varios tejidos, entre ellos, los vasos retinianos. Por ello, bajos niveles de IGF-1 en sangre presentan relación con el desarrollo de ROP (75,123,124).

1.4.5. Clasificación

La IC-ROP, fue realizada por un consenso de expertos sobre esta patología, se publicó por primera vez en 1984 y se revisó en dos ocasiones, en el año 1987 y en 2005 (28,29). Ha permitido llegar a un diagnóstico más detallado de la enfermedad, así como realizar múltiples ensayos clínicos que permiten establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento. Con los años se han realizado algunos cambios como la introducción del concepto de ROP agresiva posterior (AP-ROP), la descripción de la enfermedad plus y pre-plus, así como la creación de una herramienta clínica para poder estimar la extensión de la zona I (125).

Esta clasificación se basa en tres factores: la localización, la extensión y el estadiaje. Se detallan a continuación (Figura 9).

1.4.5.1. Localización

Se han establecido tres zonas concéntricas de afectación retiniana, cada una de las cuales tiene como centro la papila.

Zona I: Es la zona más interna y abarca un radio de 2 veces la distancia entre la fóvea y la papila.

Zona II: Se extiende concéntricamente desde la zona I hasta la ora serrata de la retina nasal.

Zona III: Es la zona semilunar restante de la retina temporal, anterior a la zona II.

1.4.5.2. Extensión

La extensión se determina en horas de reloj o en sectores de 30° de circunferencia. Su interpretación depende del observador. Cada sector horario equivale a 30° de circunferencia.

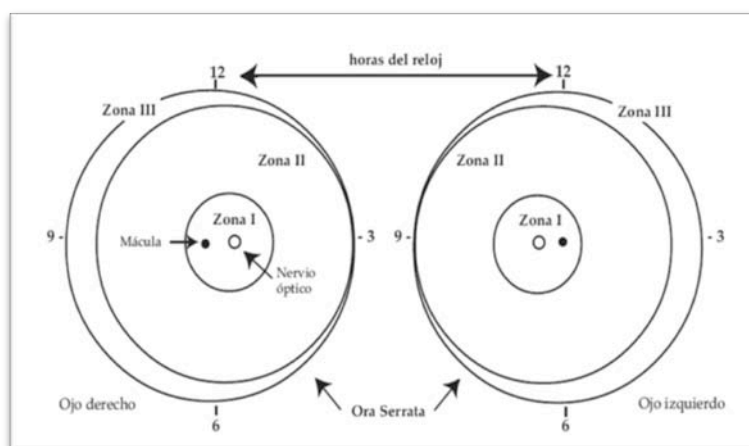


Figura 9. Esquema para la clasificación según la localización y extensión de la ROP

1.4.5.3. Estadiaje en la ROP

En el niño prematuro la vascularización de la retina es incompleta. Se describen 5 estadios de ROP según el límite de la retina vascular y la retina avascular. En un mismo ojo pueden describirse varios estadios de ROP.

Estadio 1. Línea de demarcación. Es una fina línea blanca en el mismo plano retiniano, paralela a la ora serrata que separa la retina vascular de la avascular.

Estadio 2. Cresta monticular. Engrosamiento de la línea de demarcación elevada sobre el plano retiniano (Figura 10). La cresta es una estructura crítica en la ROP. En ella pueden observarse vasos tortuosos de la retina dilatados, lo que constituye un indicador de mal pronóstico.

Si la progresión de ROP se interrumpe en este estadio, se producirá la reanudación de la vascularización radial de la retina normal, pero si la enfermedad progresa aparecerán neovasos (126).

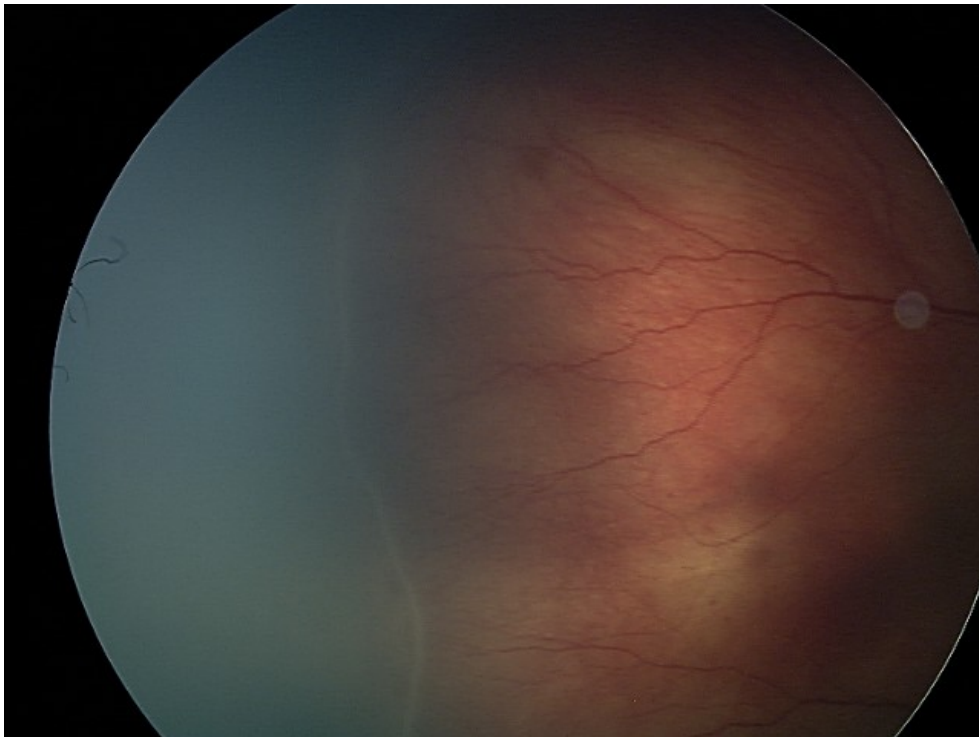


Figura 10. Estadio 2 de ROP

Estadio 3. Neovascularización o proliferación vascular extrarretiniana. Aparecen penachos fibrovasculares que desde la zona posterior de la cresta crecen hacia el vítreo. Frecuentemente se acompañan de proliferación glial.

Estadio 4. Desprendimientos de retina parcial o subtotal: suelen ser cóncavos, traccionales, de orientación circunferencial y generalmente su punto de inicio suele ser la unión del tejido fibrovascular con la retina vascular. Se describen según el número de horas de tracción y contracción. Se divide en:

Estadio 4A: sin afectación foveal

Estadio 4B: con afectación foveal

Estadio 5. Desprendimiento de retina total: el desprendimiento de retina es completo, la mayoría de las ocasiones en embudo. La mayoría son traccionales y se describen según la apertura en la zona anterior o posterior.

1.4.5.4. Enfermedad plus

Schaffer (71) describió por primera vez el concepto de enfermedad plus (+) como la presencia de tortuosidad y dilatación vascular secundaria a los shunts arteriovenosos activos presentes en el polo posterior en al menos dos cuadrantes. Puede presentarse en cualquier estadio de ROP. Es un indicador de actividad, de enfermedad grave y signo de mal pronóstico (Figura 11).

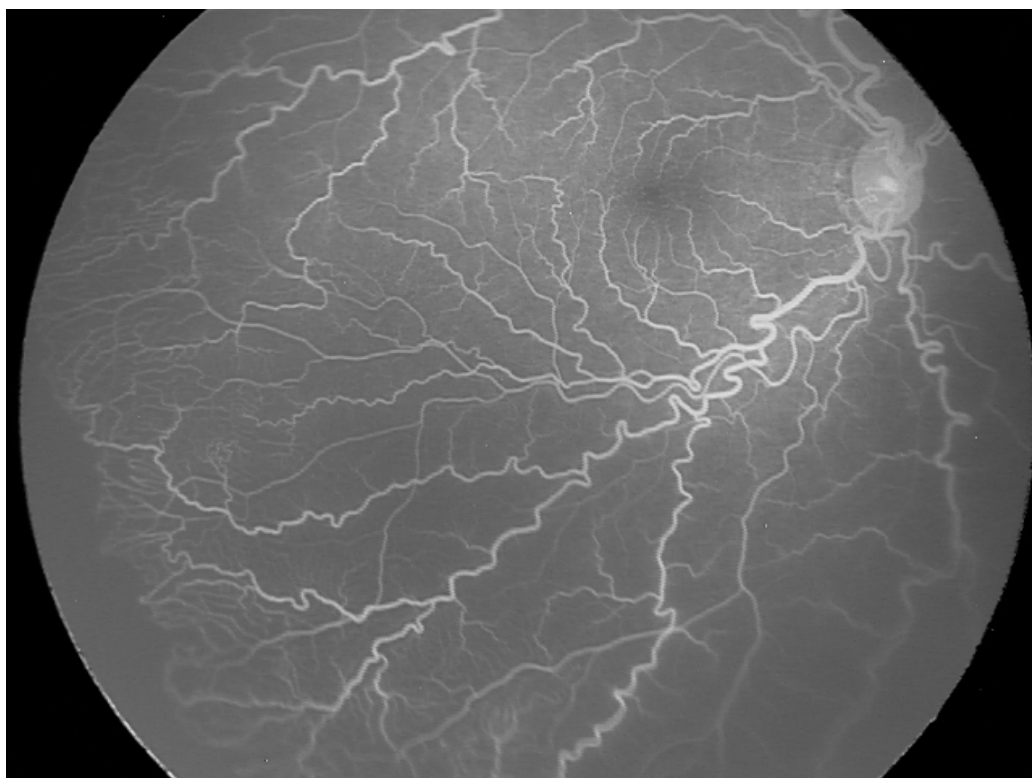


Figura 11. Enfermedad plus

1.4.5.5. Enfermedad pre-plus

Se describe como enfermedad plus cuando la tortuosidad y dilatación de los vasos del polo posterior es mayor de lo normal, pero no cumple criterios de enfermedad plus. Con el tiempo pueden evolucionar a enfermedad plus.

1.4.5.6. Enfermedad umbral

Este concepto se describe como una retinopatía en estadio 3 en zona I o II, con una extensión de cinco zonas horarias contiguas u ocho zonas horarias en total con enfermedad plus.

1.4.5.7. Enfermedad pre-umbral

Los investigadores del estudio ET-ROP clasificaron la ROP según la indicación del tratamiento en tipo 1 y tipo 2, tras comprobar la eficacia del tratamiento en la ROP pre-umbral de alto riesgo (21,72,127).

ROP pre-umbral tipo 1: comprende cualquier estadio de ROP en zona I con enfermedad plus, estadio 3 de ROP en zona I sin enfermedad plus, o estadio 2 o 3 de ROP en zona II con enfermedad plus.

ROP pre-umbral tipo 2: incluye estadio 1 o 2 de ROP en zona I sin enfermedad plus o estadio 3 de ROP en zona II sin enfermedad plus.

ROP avanzada: abarca los estadios 4A, 4B, 5A o 5B de ROP.

1.4.5.8. Retinopatía posterior agresiva

La retinopatía posterior agresiva (AP-ROP) es una forma severa de ROP poco frecuente, que puede evolucionar rápidamente a desprendimiento de retina si no se trata a tiempo. Es por ello que requiere de una estrecha vigilancia. No se conoce muy bien su fisiopatología. Se caracteriza por presentar vasos circulares que se extienden de forma circular y no muestra una progresión gradual desde estadios iniciales de la enfermedad.

Comprende cualquier grado de retinopatía de localización posterior más central, en la mayoría de las ocasiones en la zona I, pero también puede aparecer en la zona II con enfermedad plus grave. Los vasos del polo posterior presentan una dilatación y

tortuosidad en los cuatro cuadrantes, desproporcionada en comparación con la retinopatía periférica. Tanto es así que se hace difícil diferenciar una arteriola de una vénula. Del mismo modo, se pueden observar hemorragias en la zona de unión de la retina vascular y la avascular, así como uniones vasculares en zonas centrales de la retina. También puede presentarse como una única red plana de neovascularización en la unión de la retina vascular con la avascular (128,129) (Figura 12).



Figura 12. AP-ROP

1.4.5.9. Regresión de la ROP

La ROP puede progresar a estadios avanzados o puede regresar espontáneamente por un proceso de involución. En el 90% de las ocasiones, los estadios 1 y 2 suelen regresar de manera espontánea, a diferencia de los estadios 3, 4 y 5 en los que la regresión se inicia más tarde y puede dejar secuelas importantes (130).

La involución de la ROP se caracteriza típicamente por el crecimiento de los vasos retinianos en una zona más periférica o por una degradación en el estadio (131). Generalmente comienza entre las 36,5 y 44,4 semanas de EG. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado que se inicia antes en la enfermedad más leve que en la más

severa. En la mayoría de los niños con estadio 1 y 2 de ROP se han observado signos de regresión antes de las 44 semanas, finalizando antes de las 50 semanas de EG. Por el contrario, en el estadio 3 la involución se prolonga significativamente (106).

La regresión del estadio 1 de ROP se caracteriza por la desaparición gradual de la línea de demarcación. En cambio en el estadio 2, se aplana la cresta y los vasos retinianos crecen sobre una zona más periférica. En el estadio 3 ocurre una progresión integral con oclusión de la neovascularización y remodelación vascular de la retina. La proliferación fibrovascular extrarretiniana retrocede, la cresta se aplana y los vasos retinianos crecen, avanzando hacia una zona más periférica (106). El color de la cresta puede cambiar de rosa salmón a blanco, hecho que indica una tendencia progresiva a la inactividad. El proceso de involución se produce en primer lugar en la unión de las zonas retinianas vascular y avascular, cuando la enfermedad pasa de la zona I a la zona II o de la zona II a la zona III (125).

La fase aguda de la enfermedad puede dejar secuelas que se manifiestan como cambios vasculares y retinianos. A nivel vascular se ha descrito la aparición de grandes áreas de retina avascular, rectificación vascular, ramificaciones anómalas y telangiectasias. En cuanto a las secuelas retinianas, destacan la aparición de pliegues retinianos sobre una delgada retina periférica, cambios vítreos con o sin unión a la retina, degeneraciones en empalizada y desgarros retinianos que aumentan el riesgos de futuros desprendimientos de retina (132,133). Consecuentemente, la agudeza visual final dependerá de las secuelas de la enfermedad, pudiendo ser desde la unidad hasta la amaurosis (106).

1.4.6. Diagnóstico

Una vez que se ha desarrollado la ROP, el progreso hacia el desprendimiento de retina puede ser rápido y el tratamiento debe realizarse en pocos días. Los programas de detección para niños con riesgo de sufrir ROP comprenden repetidos exámenes de la retina realizados por oftalmólogos especializados o mediante fotografías de la retina para la lectura a distancia de las mismas (telemedicina).

1.4.6.1. Cribado de la ROP

El objetivo del cribado es identificar a aquellos prematuros con ROP susceptible de tratamiento y a aquellos que precisan un seguimiento oftalmológico estrecho.

Han sido numerosos los intentos de desarrollar protocolos de detección de ROP. El objetivo principal ha sido reducir el número de prematuros que precisan exploración sin que se pase por alto ningún caso de ROP y, en segundo lugar, disminuir el número de exámenes que requieren los pacientes con retinopatía (134). Esto conlleva la identificación de factores pronóstico para la ROP y el diseño de un modelo de pronóstico para evaluar la probabilidad de desarrollar ROP en base a sus factores pronóstico. En algunos países desarrollados los cribados se han reducido a ≤ 30 semanas de EG, para excluir prematuros del cribado. Sin embargo en algunos países en desarrollo el cribado se realiza en prematuros de ≤ 34 semanas de EG. Todos los protocolos necesitan una sensibilidad cercana al 100%, para no excluir un prematuro con ROP susceptible de tratamiento, ya que un caso perdido puede provocar ceguera de por vida. También se han realizado protocolos para reducir el número de exámenes en lactantes de bajo riesgo, y se han aumentado hasta las 65 semanas en pacientes de ROP tratados con anti-VEGF (135).

En la práctica clínica, estos protocolos sirven de guía para neonatólogos y oftalmólogos, que deben de adaptar según los recursos que disponen en cada centro. Igualmente, deben informar a los padres de los niños sobre la inclusión en el programa de cribado de ROP y el procedimiento de las exploraciones como el del tratamiento si fuera necesario.

La exploración se realiza mediante un oftalmoscopio binocular con indentación, bajo midriasis farmacológica (tropicamida al 1% o ciclopentolato al 0,5-1%) y anestesia tópica (oxibuprocaina) utilizando una lente de 20 dioptrías. Es recomendable utilizar la menor intensidad de luz posible y anotar los resultados del examen.

La mayoría de programas de cribado de la ROP se basan en el bajo peso al nacer y/o la baja EG, ya que son los factores de riesgo más importantes de la ROP. La calidad de los cuidados neonatales es un factor imprescindible. Aquellos prematuros con muy baja EG o muy bajo peso al nacer, suelen presentar una mayor comorbilidad que en ocasiones impide la exploración de la retina. En estos casos su exploración es diferida

hasta que su estado general lo permite. Los criterios de inclusión del cribado de ROP a nivel mundial varían según los países, oscilando entre <30 – 37 semanas de EG y de <1000 – 2500 gramos de peso al nacer (136). Aunque también se han diseñado otros modelos como el PINT-ROP, CHOP ROP, CO-ROP, OMA-ROP, que se basan en el bajo peso al nacer, la EG y la tasa de aumento de peso (137–140).

Durante los años 1986 y 1987, el Grupo multicéntrico de Crioterapia para ROP realizó un ensayo multicéntrico sobre la ROP y la efectividad del tratamiento con crioterapia. En 1988 se publicaron los resultados, otorgando importancia al cribado para la detección precoz de la enfermedad. Este estudio mostró la efectividad del tratamiento con crioterapia de los estadios umbral al reducir casi a la mitad los desprendimientos de retina y los pliegues traccionales retinianos. Desde entonces se instauró el protocolo de ROP con la finalidad de identificar a los pacientes con ROP susceptible de tratamiento (141).

Actualmente en Estados Unidos se utiliza el programa de cribado que se publicó conjuntamente entre la Academia Americana de Oftalmología, la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de oftalmología pediátrica y estrabismo en el año 1997 y este ha ido actualizándose a lo largo de los años. Este programa recomienda el cribado en recién nacidos con un peso al nacer igual o menor a 1500 gramos o una EG igual o menor de 30 semanas, además de niños seleccionados con mayor peso al nacer o EG con inestabilidad clínica. En el año 2018 se publicó la última actualización, en él se describen las pautas de seguimiento en los niños tratados con anti-VEGF. En estos pacientes debe realizarse un seguimiento estrecho hasta la completa vascularización de la retina, o al menos hasta que el explorador pueda asegurarse de que no se producirá una reactivación de la ROP proliferativa (142–144). Para evitar no detectar y tratar todos los casos de ROP tipo 1, el objetivo de estos programas de cribado es diagnosticar todos los casos de ROP, teniendo en cuenta que muchos recién nacidos se someten al estrés del examen sin precisarlo. Aun así, aproximadamente un 50% de los niños que se someten al cribado desarrollan algún estadio de ROP y sobre un 6-7% desarrollan ROP tipo 1 que precisa tratamiento (145).

En el estudio G-ROP publicado en 2018, se incluyeron en el programa de cribado aquellos prematuros con un peso al nacer de <1051 gramos; prematuros con una EG de <28 semanas; prematuros con aumento de peso de <120 gramos, 180 gramos o

170 gramos durante las edades de 10-19, 20-29 o 30-39 días respectivamente; así como aquellos con hidrocefalia. De esta forma, se detectaron todos los casos de ROP susceptible de tratamiento. Cumpliendo estos criterios, se logró disminuir en un 30,3% el número de niños incluidos en el cribado de ROP (146).

En España se sigue un protocolo realizado por un grupo de expertos en ROP, revisado por última vez en 2013. Este protocolo recomienda incluir en el programa a los recién nacidos con < 32 semanas de EG o ≤ 1500 gramos de peso al nacer, así como a aquellos niños con ≥ 32 semanas de EG y 1501-2000 gramos de peso al nacer con oxigenoterapia durante > 72 horas o que presentaron un curso clínico inestable. Precisan control semanal o incluso más frecuente aquellos pacientes con ROP en zona I estadio 1 o 2, ROP en zona II estadio 3 o cualquier enfermedad con grado plus. Las exploraciones se realizarán cada una o dos semanas cuando no exista ROP, o cuando exista en zona II estadio 2 o se evidencie regresión en zona I. Por el contrario, se realizarán bisemanalmente en caso de zona II estadio 1 o regresión en zona II. Por último, los exámenes se espaciarán cada 2 o 3 semanas cuando no exista ROP, cuando exista ROP en zona III estadio 2 o 3, o cuando se aprecie regresión en zona III. Los controles oftalmológicos únicamente finalizan si se cumple alguna de las siguientes condiciones: vascularización completa de la retina en los 360°, edad postmenstrual >45 semanas sin evidenciar enfermedad preumbral, edad postmenstrual >36 semanas con vascularización en zona III sin signos previos de ROP en al menos 2 exploraciones, o cuando exista regresión de ROP con seguridad de no reactivación (147).

1.4.7. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la ROP es alcanzar la resolución rápida y completa del crecimiento vascular anormal con las mínimas complicaciones posibles, así como promover el desarrollo tanto anatómico como visual sensorial normal.

Las técnicas de tratamiento de la ROP han ido cambiando a lo largo de la historia según aparecían nuevas tecnologías y se ampliaban los conocimientos de la enfermedad. El tratamiento consiste en la ablación de la retina periférica avascular con la finalidad de inhibir la producción de factores de crecimiento vasoproliferativos y permitir la vascularización normal de la retina periférica. En la actualidad disponemos

de diversas opciones de tratamiento como son la crioterapia, el láser argón y la inyección intravítrea de anti-VEGF.

1.4.7.1. Indicación

Hasta la década de 1980, el único tratamiento estandarizado de la ROP era la cirugía en los casos más severos y avanzados de la enfermedad para el desprendimiento de retina. En 1988 se llevó a cabo el estudio CRYO-ROP, que fue el primer ensayo multicéntrico del tratamiento de la ROP con crioterapia (148). Tras 15 años de seguimiento se objetivó que al aplicar la crioterapia en la retina periférica en aquellos pacientes con enfermedad umbral, la incidencia de desprendimiento de retina disminuía del 52% al 31%. Es por ello por lo que se planteó tratar a todos aquellos niños prematuros con ROP umbral.

En 1999 se inició el ET-ROP y sus resultados fueron publicados en el año 2003. Se clasificaron todos los pacientes con enfermedad preumbral en dos grupos según el riesgo de progresión a un resultado desfavorable. Si es mayor del 15%, se considera de alto riesgo o ROP tipo 1 y si es inferior al 15%, de bajo riesgo o ROP tipo 2. Esta división se realizó a partir de un programa informático de análisis de riesgo (RM-ROP2). Se trataron en las primeras 48 horas a los pacientes con ROP tipo 1 y se mantuvieron en observación a los pacientes con ROP tipo 2. Este segundo grupo se sometía a revisiones semanalmente o cada dos semanas hasta confirmar la regresión de la enfermedad o evidenciar progresión a ROP tipo 1, en cuyo caso se trataron de manera inmediata. Los resultados evidenciaron que al tratar de forma precoz la enfermedad ROP preumbral tipo 1, se obtenían mejores resultados anatómicos y funcionales, reduciendo el riesgo de ceguera (149).

En 2013, en España un grupo de expertos en ROP elaboró un documento con pautas generales para realizar el tratamiento de la ROP, criterios de tratamiento, metodología y calendario de actuación y seguimiento de los pacientes (150).

Se debe aplicar tratamiento a aquellos pacientes que cumplan las siguientes características (Figura 13):

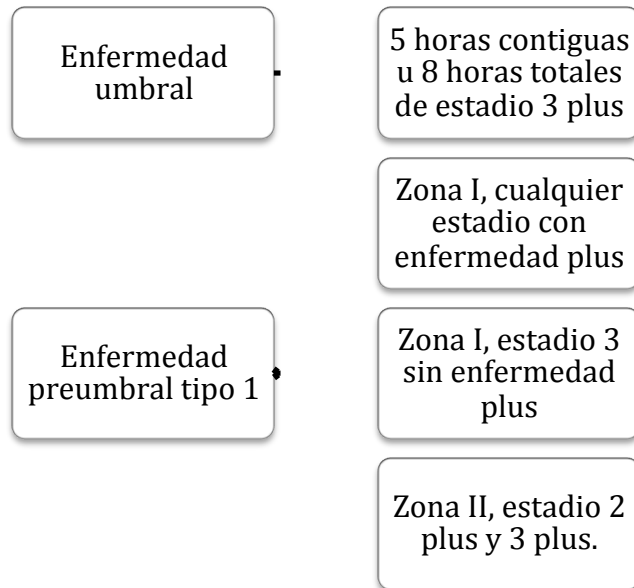


Figura 13. Esquema de la indicación de tratamiento de la ROP

1.4.7.2. Crioterapia

En la década de los 70 se publicaron los primeros trabajos sobre el tratamiento de la ROP con crioterapia. Describieron la aplicación del tratamiento en la retina avascular de los estadios activos de la ROP con resultados favorables, tanto en la función visual como estructural (151–153). No fue hasta la década de los 80 cuando se inició el estudio multicéntrico CRYO-ROP. Este reafirmaba el uso de la crioterapia en la enfermedad umbral con resultados desfavorables en la agudeza visual del 44,7% en el grupo de tratamiento, frente al 64,3% en el grupo control (141).

En la actualidad, la crioterapia ya no es tratamiento de primera elección, sino que se aplica en casos de mala midriasis y opacidades que imposibilitan el tratamiento láser. También se utilizará en caso de persistencia de neovascularización como coadyuvante al láser y en casos urgentes de ROP agresiva cuando no se disponga de láser (150).

1.4.7.2.1. Metodología

El tratamiento se debe aplicar máximo en las 48-72 horas tras el diagnóstico. Previamente al inicio del tratamiento, tanto el oftalmólogo como el anestesta deben presentar el respectivo consentimiento informado a los padres del paciente. La crioterapia se aplicará bajo midriasis farmacológica, utilizando la mínima dosis posible para evitar efectos secundarios con fármacos bloqueadores parasimpáticos (tropicamida 1% o ciclopentolato 0,5 o 1%) y simpaticomiméticos (fenilefrina 2,5 o 1%) (150,154).

La aplicación del tratamiento se realiza en el quirófano o en la UCI pediátrica bajo condiciones estériles. Al tratarse de un procedimiento doloroso puede provocar una inestabilización cardiorrespiratoria del paciente, por esa razón se recomienda utilizar anestesia general. Deben usarse blefaroestato pediátrico para mantener una buena apertura palpebral y siempre sondas pediátricas con indentación bajo control oftalmoscópico de la coagulación. La crioterapia se aplica vía transescleral, manteniendo la sonda hasta conseguir el blanqueamiento de la zona avascular de la retina anterior a la zona fibrovascular. Las aplicaciones no deben ser prolongadas para evitar necrosis retiniana y desprendimiento de retina. A su vez, deben evitarse aplicaciones muy anteriores para no dañar el cuerpo ciliar y provocar ptisis bulbi. En caso de aplicaciones muy posteriores, la peritomía conjuntival está indicada para facilitar la llegada de la sonda a la zona y evitar desgarros de conjuntiva. La sonda debe separarse una vez realizada la descongelación de manera cuidadosa ya que la esclera de los prematuros es muy delicada (150,155,156).

Tras el procedimiento, es frecuente encontrar quemosis conjuntival, y es por ello que puede pautarse tanto tratamiento antiinflamatorio sistémico como tópico. También es recomendable aplicar tratamiento antibiótico tópico para prevenir complicaciones procedentes de la manipulación conjuntival. La crioterapia no es inocua, por lo que es recomendable un control a las 24-48 horas con la finalidad de determinar y tratar posibles complicaciones tempranas como desgarros conjuntivales, hemorragias subconjuntivales, cataratas, hipotonía o hemovítreo. Se han descrito complicaciones tardías como el desprendimiento de retina o un aumento de la miopía y el astigmatismo (150,157).

1.4.7.3. Fotocoagulación láser

Durante los años 90, se inició la transición gradual hacia la fotocoagulación láser tras establecerse su superioridad respecto a la crioterapia (157). El tratamiento láser mediante unidades de láser portátil unido a un oftalmoscopio binocular indirecto sustituyó a la crioterapia como tratamiento de elección. Consiste en la ablación de la retina avascular para destruir las células de la retina productoras de VEGF en la ROP. Inicialmente se utilizó el láser argón pero la mayoría de profesionales se decantaron por el láser diodo por su facilidad de uso y versatilidad. En el estudio ET-ROP, el tratamiento ablativo más usado fue la fotocoagulación con láser. A los 9 meses se objetivó una reducción de los resultados estructurales y visuales desfavorables de 15,6 a 9,1% y de 19,5% a 14,5% respectivamente (149). Hoy en día es la técnica de elección, los resultados son similares a los de la crioterapia pero su aplicación es más fácil y presenta menor número de complicaciones sistémicas y locales, incluyendo un menor estrés en el neonato y menor inducción de miopía (36,158) (Figura 14).

1.4.7.3.1. Metodología

La preparación del tratamiento es la misma que para la crioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento como muy tarde a las 48-72 horas del diagnóstico, con el consentimiento informado de los padres y bajo midriasis farmacológica.

Se puede realizar en la misma Unidad Neonatal donde se encuentra el paciente o en quirófano. Generalmente se aplica mediante oftalmoscopia indirecta, para lo cual se necesita un sistema de láser diodo unido a un oftalmoscopio binocular indirecto y una lente de 20 y/o 28 dioptrías. No obstante, también puede aplicarse por vía transescleral con una sonda de retinopexia. La potencia del tratamiento dependerá del equipo, pero se recomienda utilizar potencias entre 100 y 300mw, iniciando con mínima potencia e incrementando hasta conseguir impactos de láser de color blanquecino. Debe realizarse en toda la retina avascular, en los 360°, de manera semiconfluente y en una única sesión. Debe tenerse en cuenta que la cicatriz es de mayor tamaño que el impacto, por lo que hay que ser cauteloso a la hora de tratar la retina posterior para no afectar la zona paramacular (150,159,160).

Tras el tratamiento se pueden administrar fármacos antiinflamatorios tópicos. A los 7-10 días post-tratamiento debe realizarse un control para comprobar la regresión de

la ROP. En caso de persistir áreas de retina avascular, ROP pre-plus o plus persistente, estadio 3 de ROP con signos de actividad o desprendimiento de retina traccional localizado, es preciso completar el tratamiento. Se han descrito algunas complicaciones originadas por el tratamiento con fotocoagulación láser como: cataratas, queratopatía en banda, glaucoma de ángulo cerrado, isquemia del segmento anterior, quemaduras en la retina y desprendimiento de retina con pronóstico visual y estructural pobre (161–165).



Figura 14. Tratamiento con láser en ROP

1.4.7.4. Fármacos antiangiogénicos

En ocasiones la administración del tratamiento láser puede ser difícil o los resultados obtenidos son deficientes. La presencia de una midriasis insuficiente secundaria a una túnica vasculosa lentis grave o rubeosis iridiana, turbidez vítrea o hemorragia vítrea dificultan enormemente el adecuado tratamiento con láser. Además, se ha descrito que la ROP en zona I tiene altas tasas de resultados desfavorables a pesar del tratamiento con fotocoagulación láser (166).

El VEGF ha sido reconocido como un factor clave en la vascularización normal de la retina así como en la neovascularización patológica retiniana (167). El

bevacizumab es un anticuerpo recombinante humanizado anti-VEGF, cuya indicación se realizó por primera vez en 2007 (168). Se realizó un estudio multicéntrico “Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity” (BEAT-ROP) en el que de forma aleatoria se asignó a los pacientes a tratamiento en monoterapia en el estadio 3 plus de ROP, con inyección intravítrea de bevacizumab (0,625 mg en 0,025 ml) o a tratamiento con fotocoagulación láser. Se objetivó recurrencia en 4 lactantes del grupo anti-VEGF (4%) y en 19 del grupo del láser (22%). Se observó un resultado significativo del tratamiento en la zona I ($p=0.003$) pero no en la zona II ($p=0,27$). Además, el estudio evidenció que el tratamiento con láser produjo la destrucción permanente de la retina periférica, sin embargo, la vascularización de la retina periférica continuó después del tratamiento con inyección intravítrea de bevacizumab (169,170). El uso de anti-VEGF no se ha demostrado favorable en los estadios 1 y 2 de ROP debido al bajo riesgo de pérdida visual que tienen los pacientes. A su vez tampoco está indicado en el tratamiento de los estadios 4 y 5 de ROP dado que favorece el desprendimiento traccional de retina. La seguridad del fármaco no pudo ser evaluada por el tamaño pequeño de la muestra, aunque no se observaron efectos secundarios sistémicos o locales provocados por este. Existen numerosos estudios sobre su uso antes de la vitrectomía, en hemorragias vítreas, en combinación con el láser, como tratamiento de rescate tras el fracaso del tratamiento láser como monoterapia (98–100).

En la ROP es necesaria la regulación pero no la inhibición total del VEGF, para permitir el desarrollo vascular fisiológico de la retina e inhibir la neovascularización retiniana. Se ha descrito que después de altas dosis de anti-VEGF, puede frenarse la vascularización normal de la retina. Esto puede dar lugar a la aparición de nuevas áreas de isquemia, donde volverán a producirse neovasos en las semanas o meses posteriores al tratamiento con anti-VEGF (174). El término “crunch” se ha acuñado en estudios recientes para definir la contracción rápida de la proliferación y el desprendimiento fibrovascular masivo tras el tratamiento con anti-VEGF. Este fenómeno puede evitarse tratando en el momento apropiado, es decir, antes del desarrollo de elementos fibróticos en la AP-ROP tardía. Este “crunch” de la ROP es similar al de la retinopatía diabética, en la que los estudios han demostrado los beneficios del anti-VEGF sobre la fotocoagulación con láser para la enfermedad proliferativa. Se debe tratar antes de que se produzca la fibrosis (175).

En los prematuros la organogénesis es incompleta. El VEGF es un factor de crecimiento endotelial necesario para la alveolización y síntesis de surfactante en los pulmones, el desarrollo cerebral, la glomerulogénesis en el desarrollo renal y el crecimiento del esqueleto. Además de neuroprotector y neurotrópico, está involucrado en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica y es imprescindible para el correcto desarrollo de la retina neural independientemente de la angiogénesis (176,177).

Existe preocupación con respecto a sus potenciales efectos secundarios sistémicos del tratamiento con anti-VEGF. Varios trabajos han descrito que tras la inyección intravítrea, el bevacizumab se detecta en suero a partir del primer día y reduce los niveles de VEGF hasta 8-12 semanas después (170,178). Se están estudiando además los efectos secundarios oculares a largo plazo, además de la persistencia de retina avascular periférica que actúa como fuente de VEGF, hecho que conlleva a la persistencia de angiogénesis anormal y consecuentemente, posibles recurrencias tardías de ROP. Se ha descrito reactivación de la ROP a las 4-5 semanas post-tratamiento con anti-VEGF, incluso a los 2,5 años. En la actualidad, el uso de la terapia anti-VEGF puede restringirse en casos seleccionados como terapia de rescate junto a la fotocoagulación con láser. Recientes estudios han demostrado la efectividad de otros fármacos anti-VEGF en el tratamiento de la ROP (179,180).

1.4.7.4.1. Respuesta vascular al tratamiento con fármacos antiangiogénicos

Exploraciones mediante angiografía fluoresceínica (AGF) realizadas en prematuros con ROP tratados con inyecciones intravítreas de anti-VEGF, han revelado distintas alteraciones vasculares y en el desarrollo de la vascularización. Se ha descrito la ausencia de perfusión en la retina periférica, la extravasación vascular en la unión de la zona vascular-avascular de la retina, shunts vasculares, zonas de no perfusión posteriores al borde vascular-avascular y el crecimiento de vasos finos sobre la fovea que resulta en una ausencia de la zona avascular de la fovea (FAZ) (181–184). También se ha descrito que tras el tratamiento primario de la ROP con anti-VEGF, la vascularización de la retina se detiene a las 60 semanas de EG. Sin embargo, ninguno de los ojos con retina avascular residual precisa repetir el tratamiento excepto aquellos con fuga vascular persistente definida por AGF (183).

Un trabajo realizado por Padhi et al. estudió el patrón de cambios vasculares y la secuencia temporal de la AP-ROP después del tratamiento con anti-VEGF. En la primera semana observaron una brusca interrupción de la actividad, donde se redujo el calibre, la dilatación y tortuosidad vascular. Hasta las 11 semanas, se evidenció una fase muy lenta de desarrollo vascular, donde el crecimiento radial de los vasos era lento, al contrario que el crecimiento circunferencial, que era rápido y anormal. En esta fase se describieron shunts en forma de dientes de sierra, vasculatura enmarañada en la unión de retina vascular y avascular, extensas hemorragias prerretinianas y retinianas, vasos circunferenciales anormales con ramas radiales, así como múltiples vasos arqueados entre los extremos de los vasos principales. La fase de involución, duró hasta las 16 semanas, y se objetivó la formación de cresta, y en algunos ojos, incluso doble cresta y atenuación de los vasos circunferenciales anormales y regresión de la cresta (185).

El patrón de vascularización podría agruparse en tres fases: la fase de normalización de la enfermedad, la fase de desarrollo vascular lento y la fase de regresión. La primera etapa es secundaria a la rápida neutralización del VEGF existente en el vítreo tras la inyección de anti-VEGF. Los cambios vasculares de la segunda fase ocurren cuando la concentración de anti-VEGF está disminuyendo y los nuevos factores de crecimiento secretados por la retina avascular están en alza. Por lo que se concluyó que el tratamiento intravítreo alteraba la secuencia temporal de regresión y el patrón del proceso de vascularización de la retina (185).

1.4.7.5. Cirugía

Su indicación queda relegada a los estadios más avanzados de la enfermedad: estadios 4A, 4B y 5 de ROP. Las técnicas quirúrgicas empleadas variarán dependiendo de la extensión, la localización y los estadios. Estas incluyen la cirugía extraescleral o la vitrectomía con preservación de cristalino en el estadio 4, así como la vitrectomía con lensectomía o a cielo abierto en el estadio 5 de ROP. Generalmente, la técnica más empleada es la vitrectomía y se suele trabajar con calibres pequeños (23,25 o 27 G). La ausencia de tratamiento previo con láser, la presentación tardía y el desprendimiento en embudo estrecho-angosto son los factores predictivos de un deficiente resultado quirúrgico. La tasa de éxito de la vitrectomía en estadio 4 de ROP oscila entre el 84 y el 100%, mientras que las del estadio 5 de ROP varían entre 14,3% y 45,5% en varios estudios (159,186,187).

1.4.7.6. Hallazgos retinianos tardíos en pacientes no tratados

En los años 2003 y 2004, el estudio ET-ROP determinó el beneficio del tratamiento temprano con láser en la ROP. Sin embargo, antes de esta fecha, los niños que alcanzaban el estadio ROP umbral recibían tratamiento, mientras que aquellos niños que presentaban algún estadio ROP sin llegar a estadio umbral no se trataban.

Se realizó un estudio multicéntrico en pacientes con una edad media de 34 años y EG media al nacer de 26,6 semanas, en los que se encontraron múltiples complicaciones y anomalías retinianas. El 38,6% de los ojos sufrieron desprendimiento de retina, un 30,5% desgarros de retina, el 11% retinosquisis traccional y el 30% cambios en la interfase vítreo-retina. Tras la realización de AGF, el 14% presentaron neovasos retinianos, el 52% áreas de extravasación de contraste y en un 72% de los ojos se encontró vascularización incompleta en la zona 3 de la retina. Aquellos ojos con mayor área avascular periférica presentaron mayor riesgo de desprendimiento de retina.

Los prematuros con ROP avanzada pero sin llegar a los criterios de tratamiento según las recomendaciones de CRYO-ROP y ET-ROP no están exentos de riesgo. Es por ello que algunos autores recomiendan exámenes regulares y AGF de campo amplio (188).

OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1. Justificación del estudio

La ROP es una enfermedad que se desarrolla de forma rápida y limitada en el tiempo. Son menos del 5% los prematuros que a las 50 semanas postnatales, tienen áreas de retina sin vascularizar. La vascularización en la ROP es un fenómeno complejo, en el que intervienen la respuesta neural y vascular, el ambiente materno y el estado de madurez e inmunitario en el que se encuentra el prematuro.

La velocidad de vascularización puede estar influenciada por factores genéticos y ambientales modificables. A su vez, la vascularización retiniana depende de factores conocidos como son la hiperoxia, la inmadurez fetal y las citoquinas en humor vítreo y sangre VEGF y IGF-1. En la vascularización normal de la retina y en los estadios poco avanzados de ROP, observamos que el crecimiento vascular es mayor que en estadios avanzados de la enfermedad, ya que son necesarias pocas semanas para completar la vascularización (106).

Existen una serie de protocolos de exploración y seguimiento de la ROP. Su objetivo es el de controlar la enfermedad en sus diferentes estadios, hasta que se completa la vascularización de la retina o se produce la regresión de la ROP. Estas pautas nos permiten tratar en la mayor brevedad posible aquellos casos susceptibles de tratamiento, evitando que se produzca una ROP severa, que podría conducir al desprendimiento de retina. En el 93-95% de los niños que nacen prematuramente, la retina termina vascularizando sin generar patología subyacente. La aparición de nuevas tecnologías para la exploración retiniana en prematuros ha permitido demostrar, en casos de ROP avanzada, la presencia de respuestas vasculares anómalas, con formación de neovasos, áreas de isquemia y retraso vascular (189).

Pretendemos estudiar la vascularización retiniana en la ROP. En estadios leves de ROP existe un retraso en el crecimiento vascular normal. En cambio, en los casos de ROP más avanzados, observamos ausencia de vasos en determinadas zonas de la retina y patrones vasculares anómalos como son las comunicaciones arteriovenosas y la vascularización plana (166).

La vascularización de la retina hasta la periferia dependerá de la velocidad de avance vascular y de las semanas necesarias hasta completarla. En nuestro estudio incluimos niños con un peso al nacer ≤ 1500 gramos y aquellos con ≤ 32 semanas de EG. Entre los años 2000 y 2017 hemos elaborado una base de datos con numerosos factores de riesgo ambientales presentes en nuestro medio y que hemos estudiado en la presente tesis.

2.2. Objetivos

En los siguientes puntos se resumen los objetivos de nuestro estudio:

Objetivo principal:

- Determinar la velocidad de vascularización retiniana en los distintos estadios de la ROP.

Objetivos secundarios:

- Establecer un punto de corte en la velocidad de vascularización retiniana que indique un mayor o menor riesgo de ROP susceptible de tratamiento.
- Conocer los factores de riesgo que determinan un retraso en la velocidad de vascularización de la retina.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Características del estudio

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles retrospectivo, no aleatorizado, de enero del 2000 a diciembre de 2017 en el Hospital San Cecilio de Granada.

Se creó una base de datos anónima de los sujetos a estudio, formada por el conjunto de variables relacionadas con el desarrollo de la ROP que fueron recogidos en las historias clínicas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Biomédica de Granada.

3.2. Material

Entre los años 2000 y 2017, 612 niños prematuros fueron incluidos en el programa de protocolo de ROP del Hospital San Cecilio de Granada. De la muestra total, 417 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, por lo que un total de 185 prematuros formaron la muestra definitiva.

En nuestro estudio, incluimos solo a los prematuros con una EG inferior o igual a 32 semanas que estaban diagnosticados de No ROP o de ROP estadio 1, 2 o 3. El grupo No ROP estaba compuesto por aquellos prematuros en los que la vascularización avanza hasta la periferia sin desarrollar ningún estadio de ROP. Todos ellos fueron sometidos al menos a tres exploraciones oftalmológicas.

Se excluyeron de la muestra a todos aquellos prematuros con una EG mayor de 32 semanas, así como aquellos en los que fue imposible la correcta exploración de la retina por presentar opacidad de medios o anomalías congénitas oftalmológicas y/o sistémicas. Este estudio también excluyó aquellos casos en los que los exámenes fueron insuficientes (menos de 3 exploraciones oftalmológicas) para calcular la tasa de vascularización, así como los pacientes con ROP en estadio 4, 5 y AP-ROP, debido a la falta de muestra suficiente.

El grupo control, es decir, el grupo No ROP, al pertenecer a la misma serie de pacientes de la muestra, cumplía los mismos criterios de inclusión que los grupos de casos.

Los datos clínicos de los diferentes sujetos de estudio fueron recogidos en una ficha, desde la inclusión de los recién nacidos en el protocolo de ROP hasta el alta médica.

Durante los 17 años, la exploración y la clasificación del estadio de ROP fueron realizadas por un único oftalmólogo experto en esta patología. Entre los años 2000 y 2004, se utilizaron los criterios del ensayo CRYO-ROP para la clasificación y el tratamiento de la ROP (156). En cambio, desde el 2005 hasta el 2017, se utilizó el ET-ROP y los criterios internacionales de clasificación de la ROP (72,125,147,150,190).

3.3. Metodología

En el Hospital San Cecilio de Granada entre los años 2000-2017, se recogieron los datos de los pacientes incluidos en el estudio en un fichero para realizar posteriormente el análisis estadístico.

El fichero estaba compuesto por las siguientes variables:

- Número de identificación, para diferenciar a cada sujeto de forma anónima.
- Fecha de nacimiento.
- EG (semanas).
- Sexo (varón o mujer).
- Peso al nacer (gramos).
- Ganancia de peso entre las 4-6 semanas (gramos/día).
- Días de intubación.
- Días con CPAP.
- Sepsis (presencia o ausencia).
- Presencia o ausencia de patología relacionada con la prematuridad: ductus arterioso persistente significativo hemodinámicamente, apnea al nacer, DBP 3,

transfusiones sanguíneas, haber recibido tratamiento con indometacina y número de efectos adversos (1-7 o >7 efectos adversos).

- Variables relacionadas con la ROP: estadio No ROP donde el valor 0 comprende el grupo sin retinopatía pero con retina avascular; estadio 1, estadio 2 y estadio 3 de ROP con valor 1, 2 y 3 respectivamente; ROP grado plus (presencia o ausencia); y área de retina avascular temporal medida en diámetros de disco (DD).

- Variables relacionadas con patología materna: diabetes gestacional (presencia o ausencia) e hipertensión materna (presencia o ausencia).

- Parto por cesárea (sí o no).

En el presente trabajo los pacientes diagnosticados de sepsis mostraron resultados positivos en el cultivo de hongos y/o bacterias, así como trastornos hematológicos compatibles con el diagnóstico.

Se registró la presencia de DAP significativo hemodinámicamente cuando este causaba derivación izquierda-derecha diagnosticados por ecocardiografía Doppler (ultrasonido cardiovascular Acuson SC2000TM). Los pacientes se trataron con dosis de 0,2 mg/Kg/24h de indometacina durante 3 días o con una dosis inicial de ibuprofeno de 10 mg/Kg el primer día y 5mg/Kg el segundo y tercer día (191).

Se incluyó a prematuros que presentaron apneas de tal severidad, que imposibilitaban la exploración el día indicado según el protocolo de ROP, en consecuencia, dicha exploración se pospuso una semana.

En los pacientes de la muestra se registró la presencia de cualquier grado de DBP. En el análisis multivariante incluimos únicamente aquellos prematuros con DBP grado 3. Entre los años 2000 y 2017, los protocolos de oxigenación se modificaron. Durante los años 2000 y 2009, los niveles de saturación de oxígeno se mantuvieron alrededor de 95%. A partir de 2009 el objetivo de saturación de oxígeno disminuyó entre 85 y 93% (125).

Se contabilizó el número de transfusiones sanguíneas realizadas a cada uno de los pacientes.

El número de efectos adversos lo definimos como la comorbilidad adicional que se presenta en un niño prematuro y no se presenta en un niño nacido a término.

Se diseñó una base de datos, protegida con clave y dotada de diferentes mecanismos lógicos que impedían la introducción de datos erróneos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres para utilizar los datos clínicos para la investigación. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal, así como la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Durante el estudio, no se modificó el seguimiento ni tratamiento de los prematuros.

3.3.1. Exploración oftalmológica

La exploración de los pacientes se realiza dentro de la incubadora de la UCI neonatal, bajo la supervisión de pediatría. El examen se lleva a cabo mediante oftalmoscopia binocular indirecta con indentación escleral y midriasis farmacológica (fenilefrina 1% y ciclopentolato 0,2%) por un único oftalmólogo experto en ROP. Se utilizó una lente de 20 dioptrías, que amplía la imagen 2,5 veces y permite una visión de la retina de 8 DD (192,193).

3.3.2. Cálculo de la velocidad de vascularización

La velocidad de la vascularización temporal de la retina se calculó como la relación entre la extensión de la vascularización temporal de la retina medida en DD y el tiempo necesario para completarse medido en semanas. El DD horizontal se utilizó como unidad de longitud, un DD equivale a 1,2-1,5 mm.

- **Velocidad de vascularización temporal de la retina (DD/semana) = área temporal avascular / semanas necesarias para la vascularización completa de la retina.**

La velocidad de vascularización temporal de la retina $<0,5$ DD/semana se consideró una variable dependiente para el análisis multivariante.

3.3.3. Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de los datos mediante el programa IBM-SPSS V.21.0. La normalidad de los datos se comprobó con el Test de Shapiro-Wilk o el Test de Omnibus de D'Agostino-Pearson.

3.3.3.1. Estadística descriptiva

Se describió el perfil de la población de estudio. Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, la media \pm la desviación típica, incluyendo los intervalos de confianza (IC95%) y el rango (valor mínimo y máximo). Los resultados de las variables categóricas se han expresado en porcentajes.

3.3.3.2. Análisis bivariante

Obedeciendo al tamaño de la muestra se utilizaron test paramétricos. Para comparar las proporciones entre grupos se empleó el test de Chi-cuadrado, y cuando este no cumplía las condiciones de validez, se aplicó el test exacto de Fisher. Para analizar las diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas entre dos grupos, se realizó el test de la prueba "T" de Student para muestras independientes (previo análisis de igualdad de varianza mediante la prueba de Levene). Cuando se realizaron comparaciones de valores medios entre tres o más grupos, se aplicó la prueba de ANOVA de un factor seguido de comparaciones múltiples post hoc, o su equivalente no paramétrica, test de Kruskal-Wallis.

La curva característica de funcionamiento del receptor (ROC) y el área bajo la curva (AUC) se utilizaron para evaluar el rendimiento predictivo y determinar el punto de corte en la velocidad de vascularización.

3.3.3.3. Análisis multivariante

El análisis multivariante se realizó mediante el modelo de regresión logística, introduciendo en el mismo las variables independientes con un grado de significación inferior a 0,10. Se comprobaron las condiciones mediante análisis de residuales, la

heterocedasticidad y linealidad e identificación de la multicolinealidad mediante Factor de inflación de varianza. La fuerza de la asociación se describe mediante la OR.

El nivel de significación estadística para este estudio es $P < 0,05$.

RESULTADOS

Los resultados de nuestro estudio los hemos dividido en los siguientes apartados:

- Estudio de la velocidad de vascularización retiniana en los distintos estadios de ROP.
- Análisis de las variables de estudio:
 - Análisis descriptivo (variables cuantitativas y cualitativas)
 - Análisis inferencial según la velocidad de vascularización retiniana:
 - Análisis bivariante (variables cuantitativas y cualitativas).
 - Análisis multivariante (regresión logística binaria).

4.1. Estudio de la velocidad de vascularización en los distintos estadios de ROP

En la muestra del estudio, la media de velocidad de vascularización temporal de la retina es de 0,594 DD/semana con una desviación típica de 0,279. La velocidad mínima es de 0,00 y la máxima de 1,50 semanas (Tabla 1).

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la velocidad de vascularización temporal de la retina.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Típ. |
|-----------------|-----|--------|--------|-------|------------|
| Veloc. de vasc. | 185 | 0,00 | 1,50 | 0,594 | 0,279 |

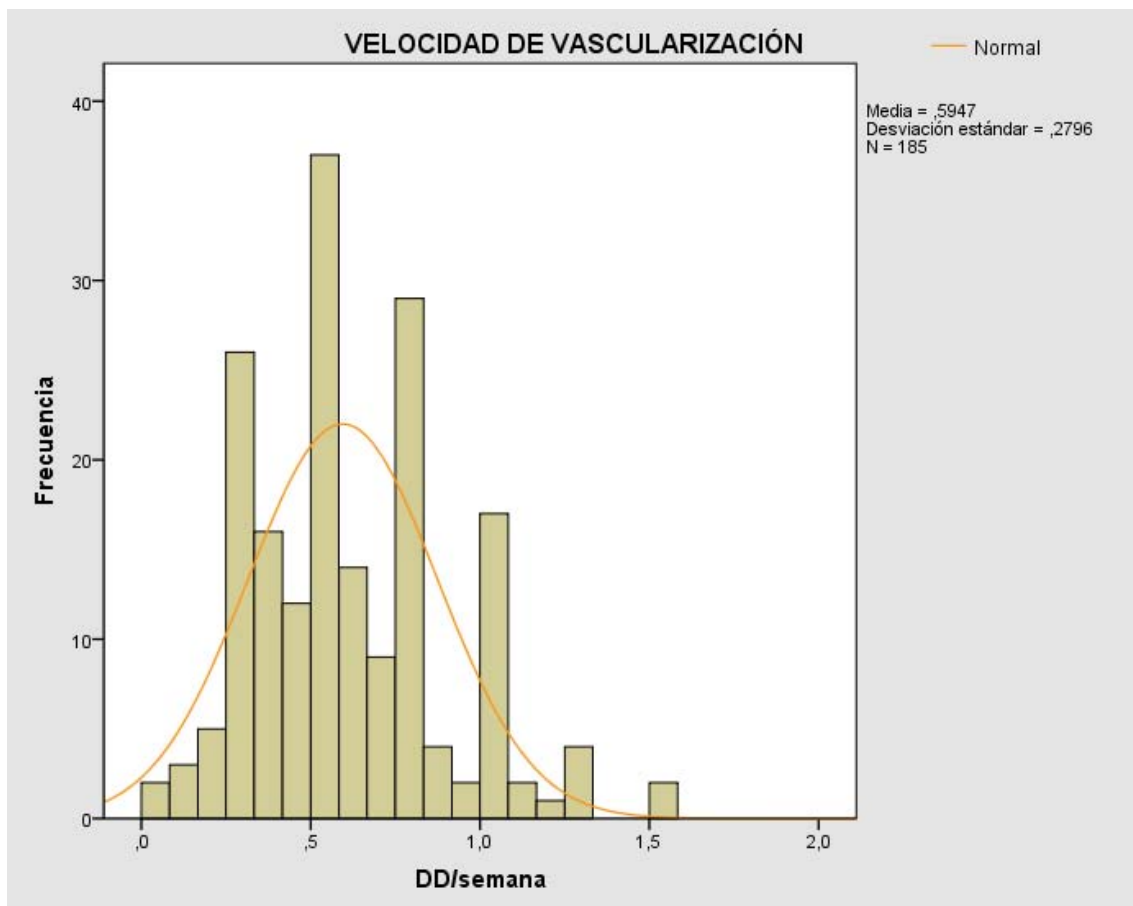


Figura 15. Histograma en el que se representa la velocidad de vascularización de la muestra del estudio. Observamos que la media de la velocidad de vascularización retiniana es de $0,594 \pm 0,279$ DD/semana.

Para estudiar la velocidad de vascularización en cada uno de los estadios de ROP aplicamos la técnica estadística ANOVA de un factor (Tabla 2). La velocidad de vascularización temporal de la retina calculada en nuestro estudio fue $0,74 \pm 0,26$ DD/semana en el grupo No ROP, $0,59 \pm 0,20$ DD/semana en el estadio 1 de ROP, $0,39 \pm 0,13$ DD/semana en el estadio 2 de ROP y $0,35 \pm 0,17$ DD/semana en el estadio 3 de ROP. A menor velocidad de vascularización encontramos un mayor estadio de ROP.

Tabla 2. ANOVA de un factor para comparar las variables estadios de ROP y velocidad de vascularización.

| | N | Media | DS | Error típico | Int. Conf. 95% | | Mín. | Máx. |
|----------------|----|-------|------|--------------|-----------------|-----------------|------|-------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior | | |
| No ROP | 92 | ,744 | ,260 | ,027 | ,690 | ,798 | ,250 | 1,500 |
| Estadio | 32 | ,593 | ,209 | ,037 | ,518 | ,669 | ,250 | 1,250 |
| Estadio | 17 | ,394 | ,131 | ,031 | ,327 | ,462 | ,250 | ,600 |
| Estadio | 44 | ,359 | ,178 | ,026 | ,305 | ,413 | ,000 | ,890 |
| Total | 18 | ,594 | ,279 | ,020 | ,554 | ,635 | ,000 | 1,500 |

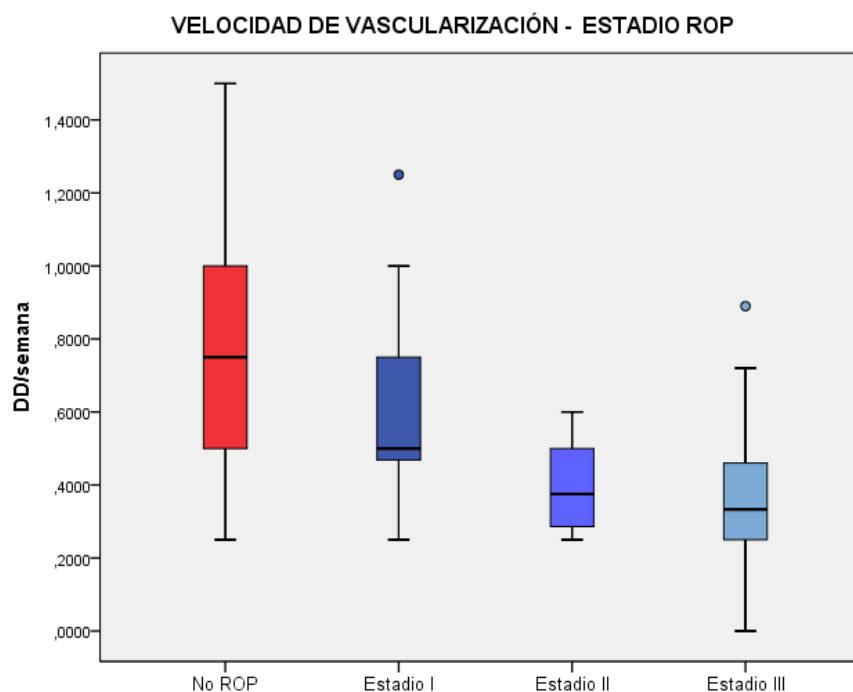


Figura 16. Diagrama de cajas que representa la relación entre la velocidad de vascularización temporal de la retina y los estadios de ROP.

La curva ROC mostró que la velocidad de vascularización temporal de la retina $<0,5$ DD/semana era el mejor punto de corte, con una área bajo la curva de 0,85 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,79-0,91). La sensibilidad fue del 84,8% (IC del 95%: 61,9-100) y la especificidad del 77% (IC del 95%: 71,1-82,2). El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron 44,4% (IC del 95%: 36,6-55,3) y 96% (IC del 95%: 85,5- 100), respectivamente. Índice de rentabilidad positivo (+) = $0,848/0,23 = 3,7$. El desarrollo vascular $<0,5$ semana tiene 3,7 veces más probabilidades de estar presente en los pacientes con necesidad de tratamiento de ROP que en los que no lo requieren. Índice de rentabilidad negativo (-) $PI- = 0.152 /0.77 = 0.2$. Avance vascular ≥ 0.5 DD/semana es cinco veces más probable que esté presente en pacientes con ROP no tratada que en aquellos que requieren tratamiento (Figura 17).

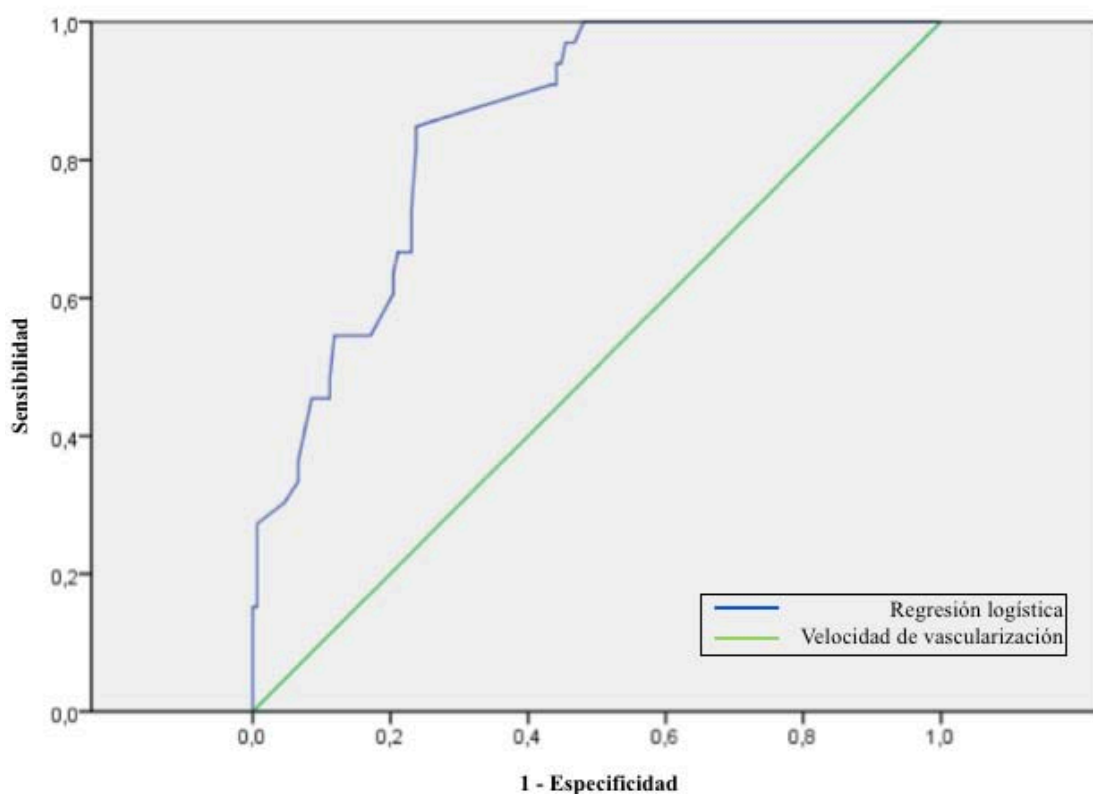


Figura 17. Curva ROC que muestra la sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de la ROP que requiere tratamiento utilizando la velocidad de vascularización $<0,5$ DD/semana.

Observamos que el 34,6% (64) de los prematuros de la muestra tenían una velocidad de vascularización retiniana $< 0,5$ DD/semana, en cambio el 65,4% (121) tenía una velocidad de vascularización $\geq 0,5$ DD/semana (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de frecuencias de la variable velocidad de vascularización.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Velocidad de vascularización | <0,5 DD/semana | 64 | 34,6 |
| | ≥0,5 DD/semana | 121 | 65,4 |
| | Total | 185 | 100 |

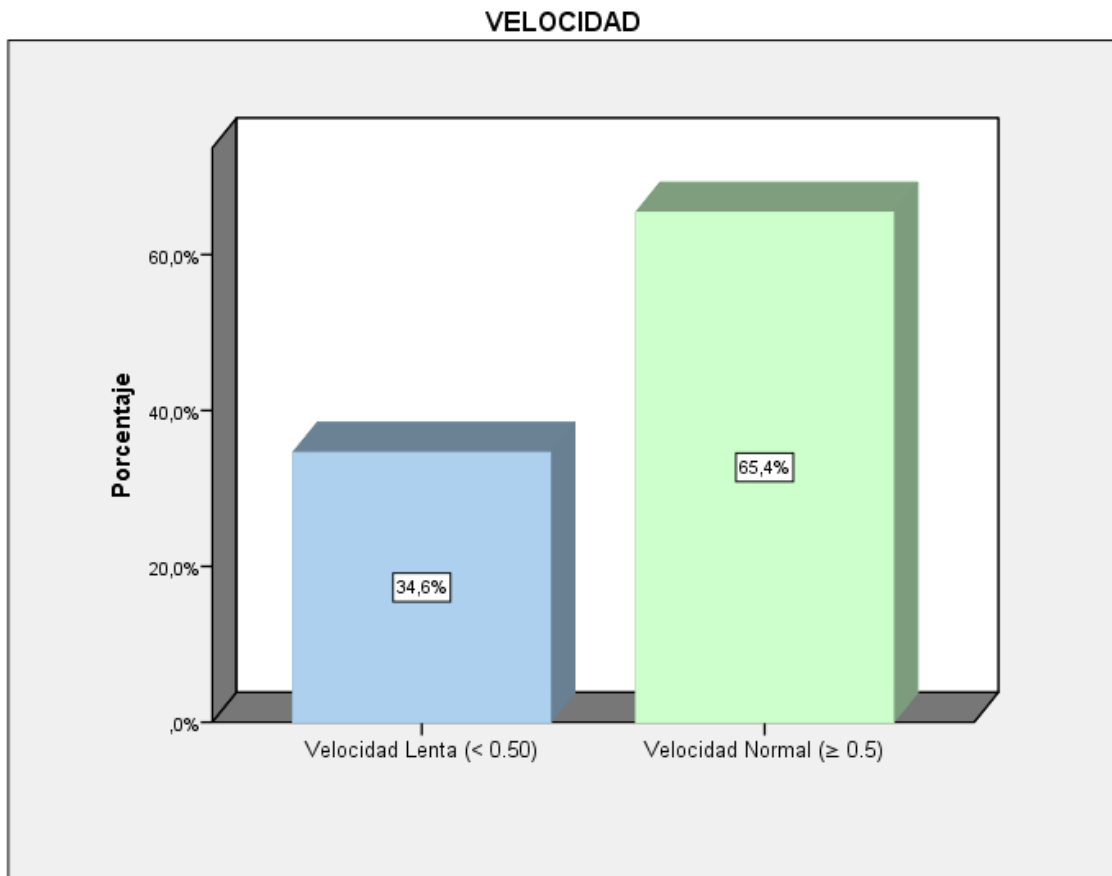


Figura 18. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de la variable velocidad de vascularización en los sujetos de nuestro estudio.

Analizamos los resultados de la velocidad de la vascularización temporal de la retina ≥ 0.5 DD/semana o < 0.5 DD/semana tanto en los bebés prematuros que requirieron tratamiento como en los que no lo necesitaron (Tabla 4).

Tabla 4. La relación entre la velocidad de vascularización retiniana y la necesidad o no de tratamiento en la ROP.

| DD/semana | Niños tratados | Niños no tratados | Total |
|----------------|----------------|-------------------|-------|
| <0,5 DD/semana | 28 | 36 | 64 |
| ≥0,5 DD/semana | 5 | 116 | 121 |
| Total | 33 | 152 | 185 |

Del total de los prematuros incluidos en la muestra el 82,2% no precisaron tratamiento, en cambio el 17,8% sí que lo precisaron. De los niños que recibieron tratamiento, el 84,8% tuvo una velocidad de vascularización <0,5 DD/semana, mientras que la vascularización del 15,2 % restante fue ≥0,5 DD/semana. Del 100% de los prematuros que no precisaron tratamiento, el 76,3% vascularizó a una velocidad ≥0,5 DD/semana, en cambio el 23,7% restante sufrió un retraso en la vascularización retiniana. Observamos que la necesidad de tratamiento aumenta con el retraso de la velocidad de vascularización.

4.2. Análisis de las variables a estudio

4.2.1. Análisis descriptivo

4.2.1.1. Variables cuantitativas

Edad gestacional

En la muestra del estudio, la media de EG al nacer es de 28,95 semanas con una desviación típica de 1,99. La EG mínima es de 24,0 y la máxima de 34,0 semanas (Tabla 5).

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la EG.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Típ. |
|----|-----|--------|--------|-------|------------|
| EG | 185 | 24,0 | 34,0 | 28,95 | 1,992 |

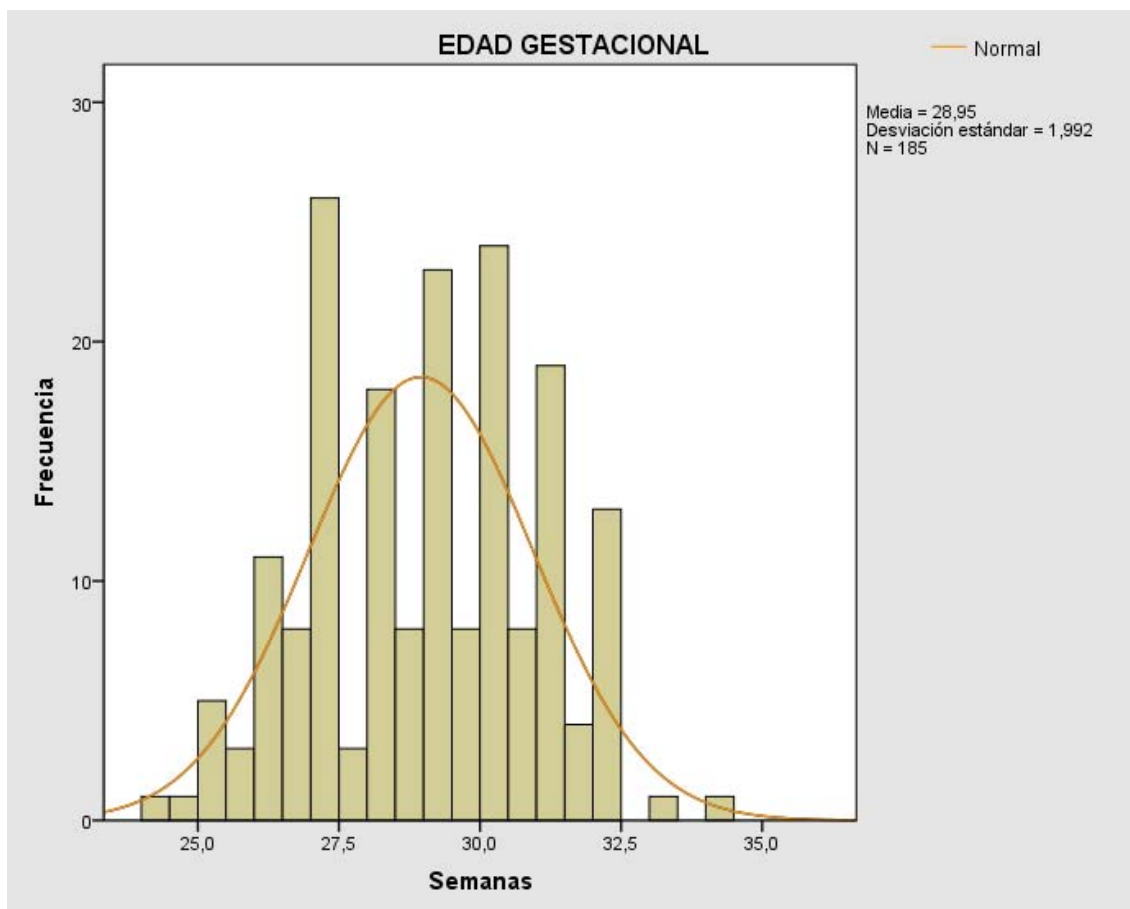


Figura 19. Histograma en el que se representa la EG de la muestra del estudio. Observamos como los pacientes tienen una media de EG de $28,95 \pm 1,99$ semanas.

Peso al nacer

La media de peso al nacer fue de 1119,34 gramos, el peso mínimo de 596,0 gramos y el máximo de 1970,0 gramos, con una desviación típica de 270,93 (Tabla 6).

Tabla 6. Estadísticos descriptivos del peso al nacer.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Típ. |
|----------------------|-----|--------|--------|---------|------------|
| Peso al nacer | 185 | 596,0 | 1970,0 | 1119,34 | 270,93 |

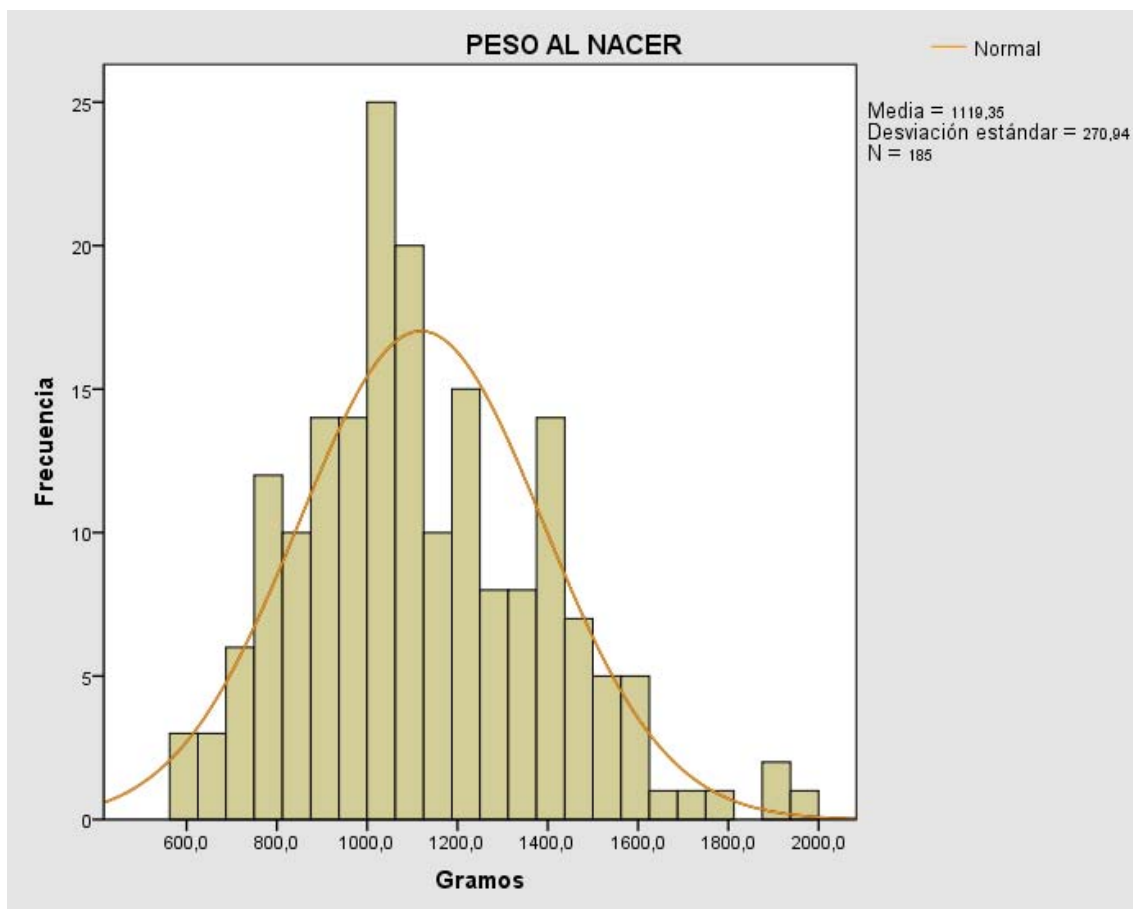


Figura 20. Histograma en el que se representa el peso al nacer de la muestra del estudio. Observamos como los pacientes tienen una media de peso al nacer de $1119,35 \pm 270,94$ gramos.

Ganancia de peso a las 4-6 semanas

La media de ganancia de peso a las 4-6 semanas fue de 11,902 gramos, el peso mínimo de 0,0 gramos y el máximo de 39,710 gramos, con una desviación típica de 6,110 (Tabla 7).

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de ganancia de peso a las 4-6 semanas.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Típ. |
|--------------------------|-----|--------|--------|--------|------------|
| Gan. de peso 4-6s | 185 | 0,000 | 39,710 | 11,902 | 6,110 |

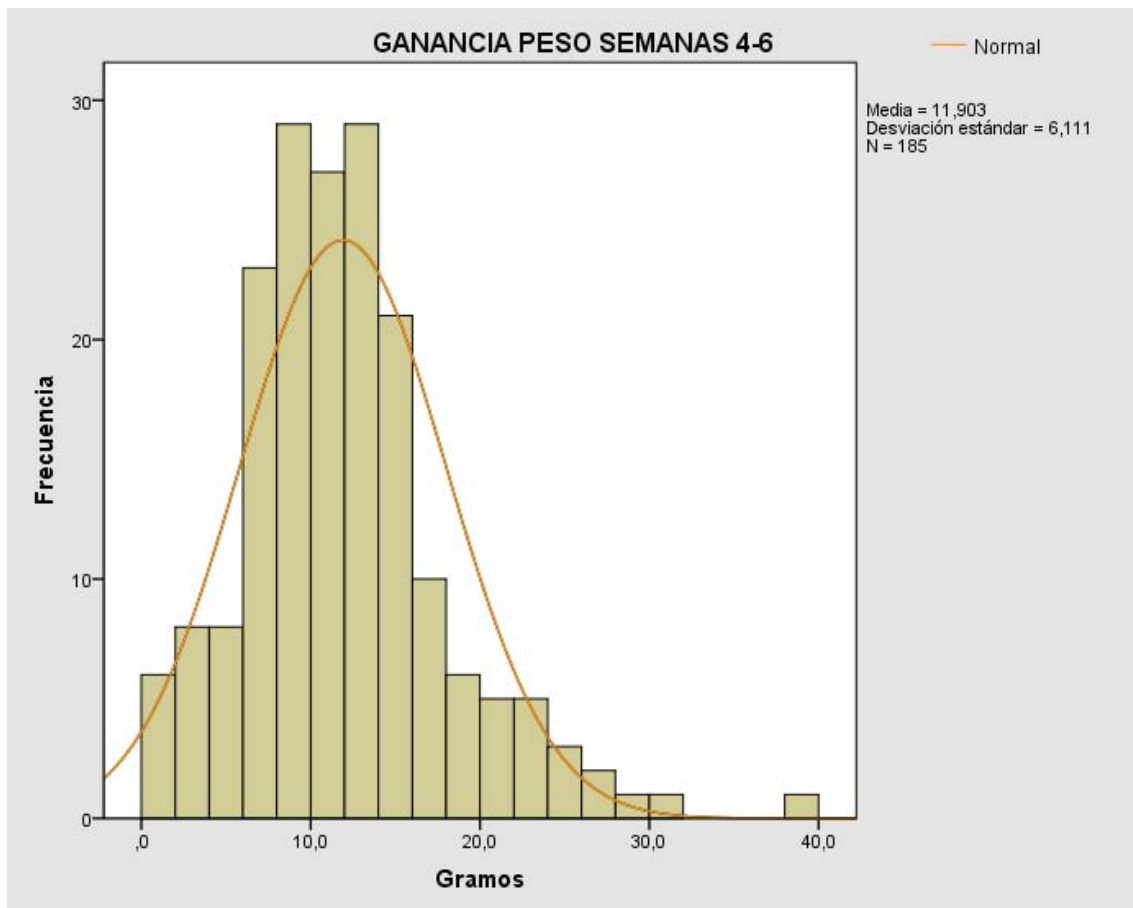


Figura 21. Histograma en el que se representa la ganancia de peso a las 4-6 semanas de la muestra del estudio. Observamos como los pacientes tienen una media de ganancia de peso a las 4-6 semanas de $11,902 \pm 6,110$ gramos.

Días de CPAP

La media de días con CPAP fue de 6,865 días, el mínimo de días fue de 0,0 y el máximo de 37,0 días, con una desviación típica de 6,321 (Tabla 8).

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de días con CPAP.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Típ. |
|-----------|-----|--------|--------|-------|------------|
| Días CPAP | 185 | 0,0 | 37,0 | 6,865 | 6,321 |

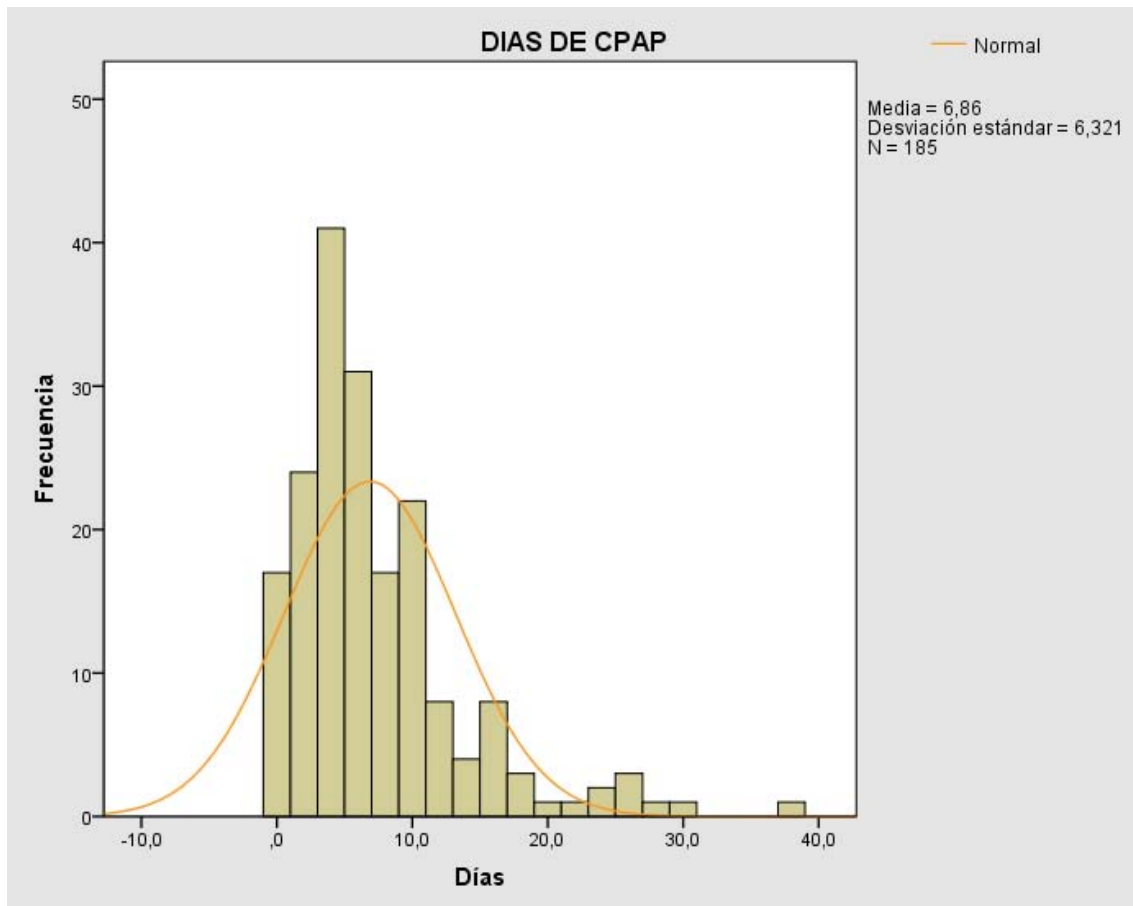


Figura 22. Histograma en el que se representan los días con CPAP de la muestra del estudio. Observamos como los pacientes tienen una media de los días con CPAP de 6,865 ± 6,321 días.

Área temporal avascular

La media del área temporal avascular en la primera exploración fue de 3,384 DD, el mínimo fue de 0,0 DD y el máximo de 8,0 DD, con una desviación típica de 1,677 DD (Tabla 9).

Tabla 9. Estadísticos descriptivos del área temporal avascular.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Típ. |
|-------------------------|-----|--------|--------|-------|------------|
| Área temporal avascular | 185 | 0,0 | 8,0 | 3,384 | 1,677 |

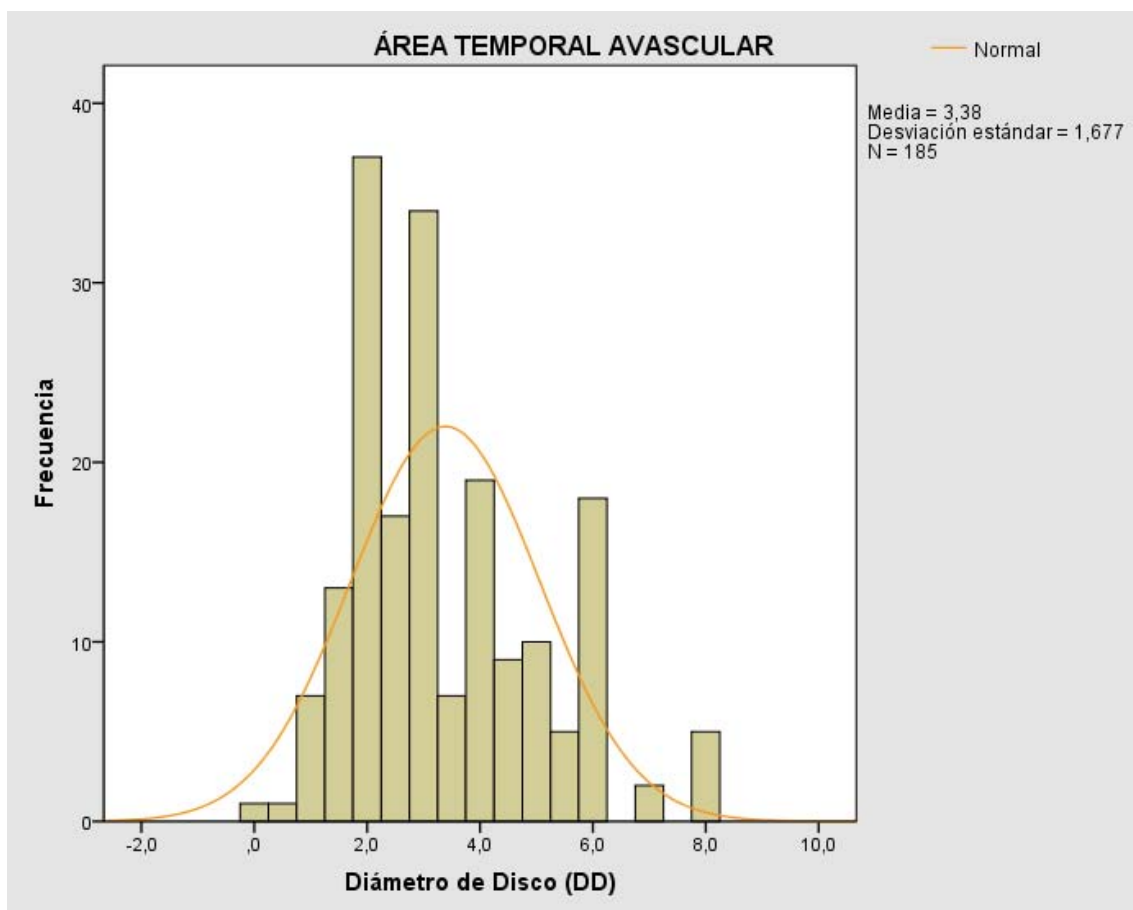


Figura 23. Histograma en el que se representa el área temporal avascular en la primera exploración de la muestra del estudio. Observamos como los pacientes tienen una media $3,38 \pm 1,68$ DD.

4.2.1.2. Variables cualitativas

Género

Observamos que 91 sujetos de la muestra (49,2%) son niños, mientras que 94 (50,8%) son niñas (Tabla 10).

Tabla 10. Tabla de frecuencias de la variable género

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------|------------|------------|
| Género | Niño | 91 | 49,2 |
| | Niña | 94 | 50,8 |
| | Total | 185 | 100 |

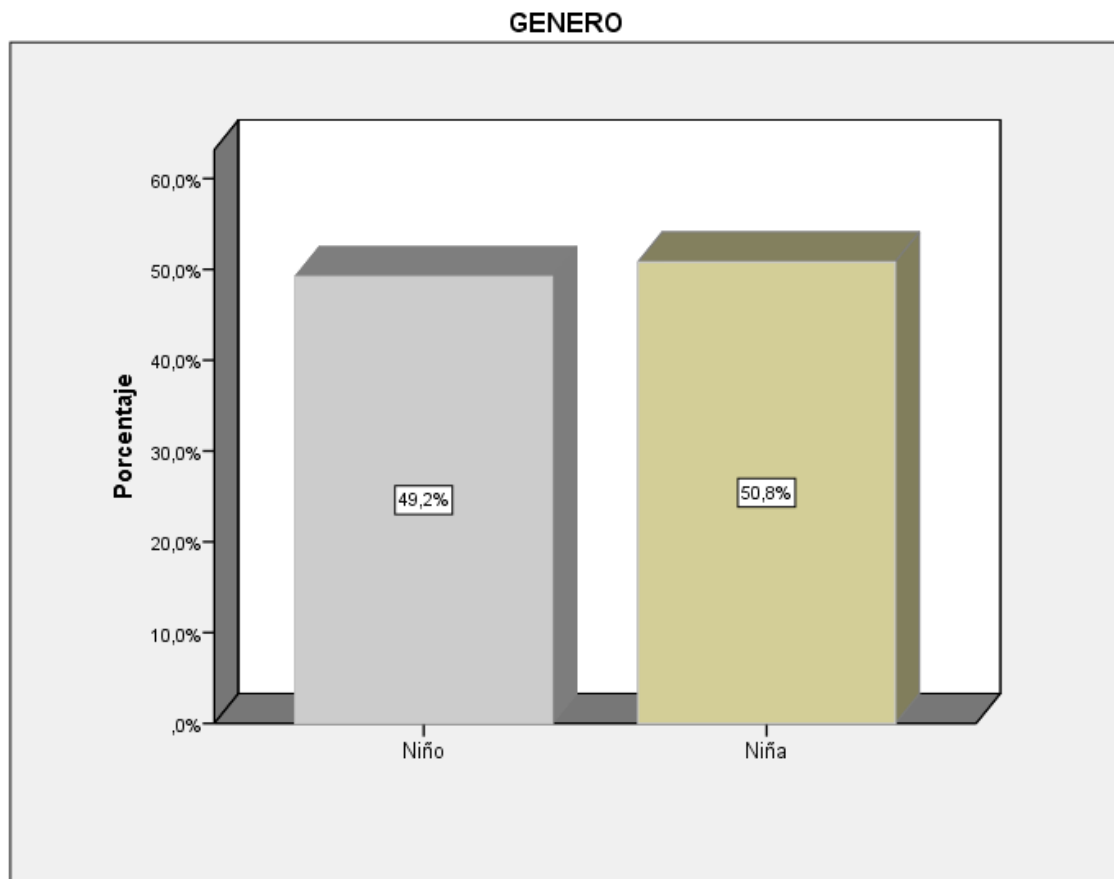


Figura 24. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de la variable género en los sujetos de nuestro estudio.

Días de intubación

Del total de sujetos de la muestra, 55 (29,7%) no requirió intubación, 80 pacientes (43,2%) estuvieron entre 1 y 10 días intubados, 25 pacientes (13,5%) estuvieron entre 11 y 20 días intubados y 25 (13,5%) precisaron de intubación > 20 días (Tabla 11).

Tabla 11. Tabla de frecuencias de la variable días de intubación

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------|------------------|------------|------------|
| Días de intubación | No intubación | 55 | 29,7 |
| | 1-10 días intub. | 80 | 43,2 |
| | 11-20 días intub | 25 | 13,5 |
| | >20 días intub. | 25 | 13,5 |
| | Total | 185 | 100 |

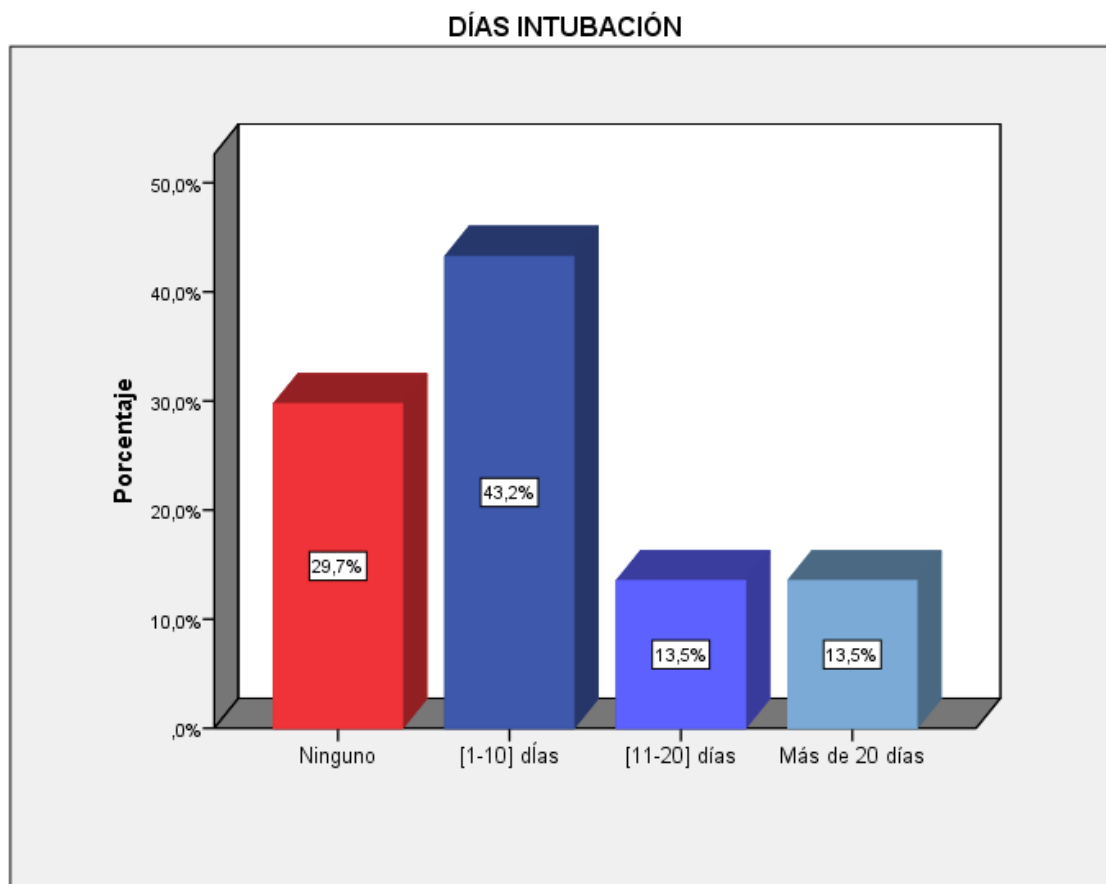


Figura 25. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de la variable días de intubación en los sujetos de nuestro estudio.

Sepsis

Un 40,5% de los sujetos de la muestra (75) sí presentó sepsis, al menos en una ocasión, en cambio un 59,5% (110) no presentó sepsis (Tabla 12).

Tabla 12. Tabla de frecuencias de la variable Sepsis

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------|------------|------------|
| Sepsis | No | 110 | 59,5 |
| | Si | 75 | 40,5 |
| | Total | 185 | 100 |

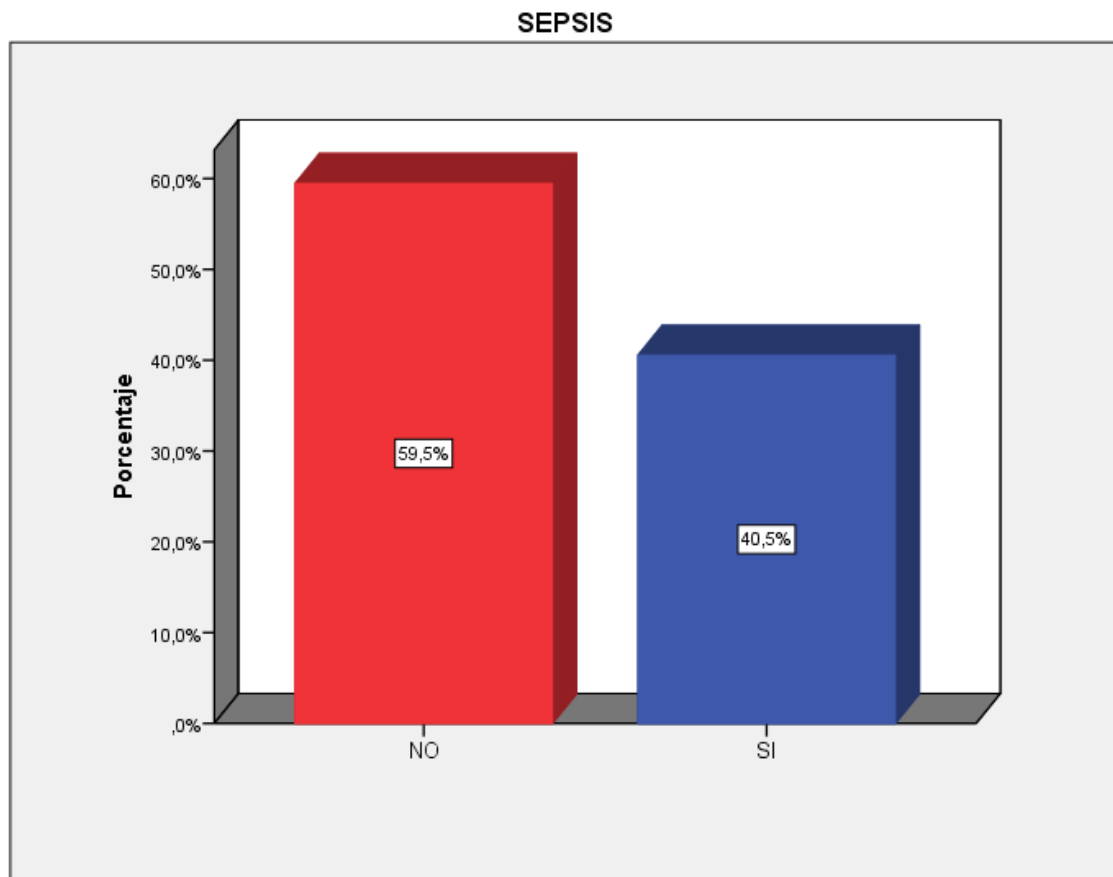


Figura 26. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de eventos de sepsis en la muestra del estudio.

Ductus arterioso persistente

Observamos que del total de la muestra, 154 pacientes (83,2%) no presentó la enfermedad, en cambio 31 pacientes (16,8%) si que presentó la enfermedad (Tabla 13).

Tabla 13. Tabla de frecuencias de la variable DAP

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|------------|-------|------------|------------|
| DAP | No | 154 | 83,2 |
| | Si | 31 | 16,8 |
| | Total | 185 | 100 |

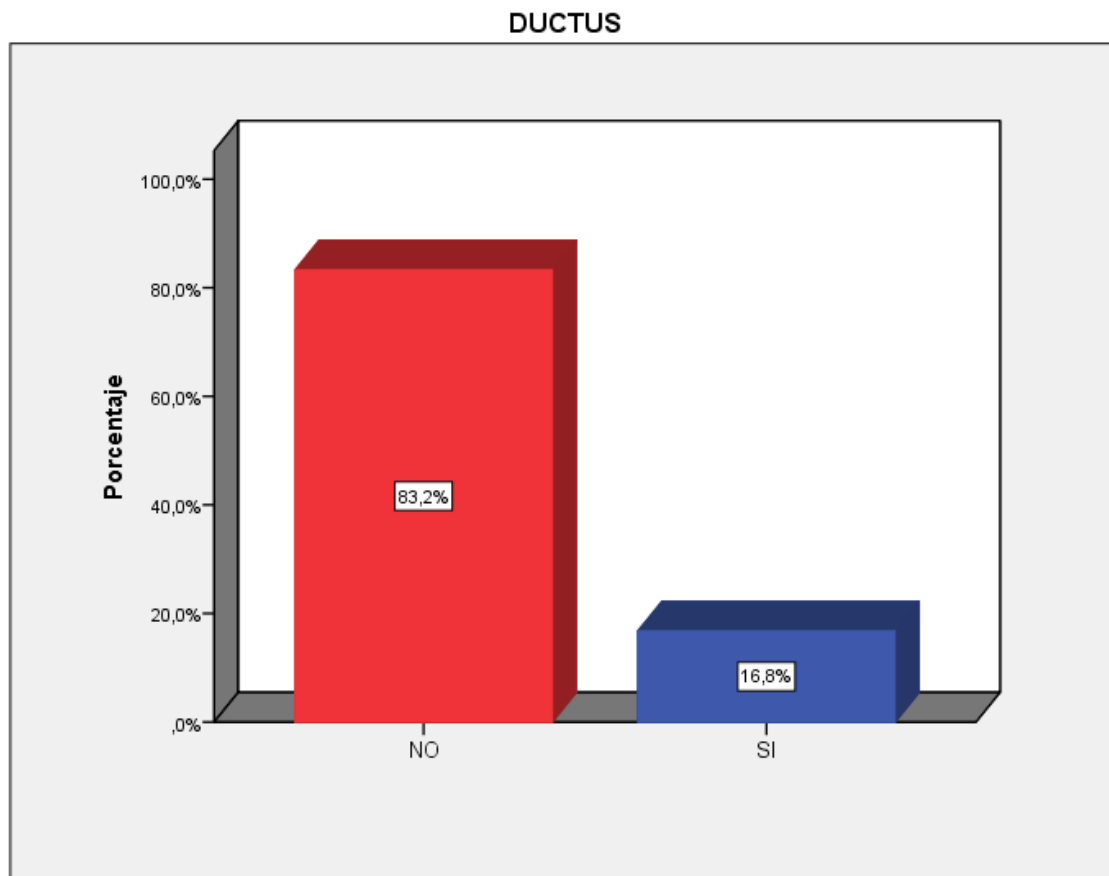


Figura 27. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de presentación de DAP en los sujetos de nuestro estudio.

Apnea al nacer

El 84,9% (157) de los sujetos de la muestra no presentaron apnea, en cambio el 15,1% (28) sí que presentó la enfermedad (tabla 14).

Tabla 14. Tabla de frecuencias de la variable Apnea al nacer

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|-------|------------|------------|
| Apnea | No | 157 | 84,9 |
| | Si | 28 | 15,1 |
| | Total | 185 | 100 |

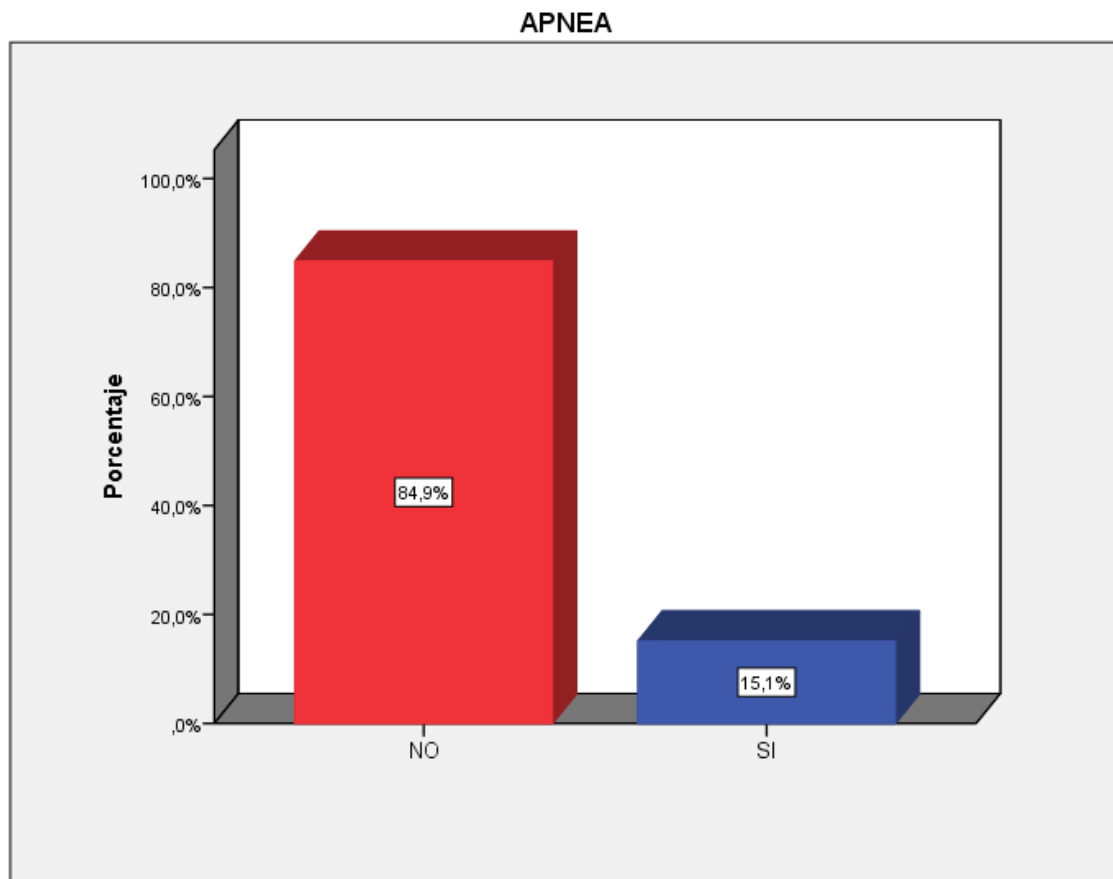


Figura 28. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de apnea en los sujetos de nuestra muestra.

Displasia broncopulmonar

Del total de sujetos de la muestra, 37 (20,0%) no sufrieron DBP, 61 pacientes (33,0%) fueron diagnosticado de DBP grado 1 y 2, y 87 pacientes (47,0%) grado 3 (Tabla 15).

Tabla 15. Tabla de frecuencias de la variable DBP

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|------------|---------|------------|------------|
| DBP | No DBP | 37 | 20,0 |
| | DBP 1-2 | 61 | 33,0 |
| | DBP 3 | 87 | 47,0 |
| | Total | 185 | 100 |

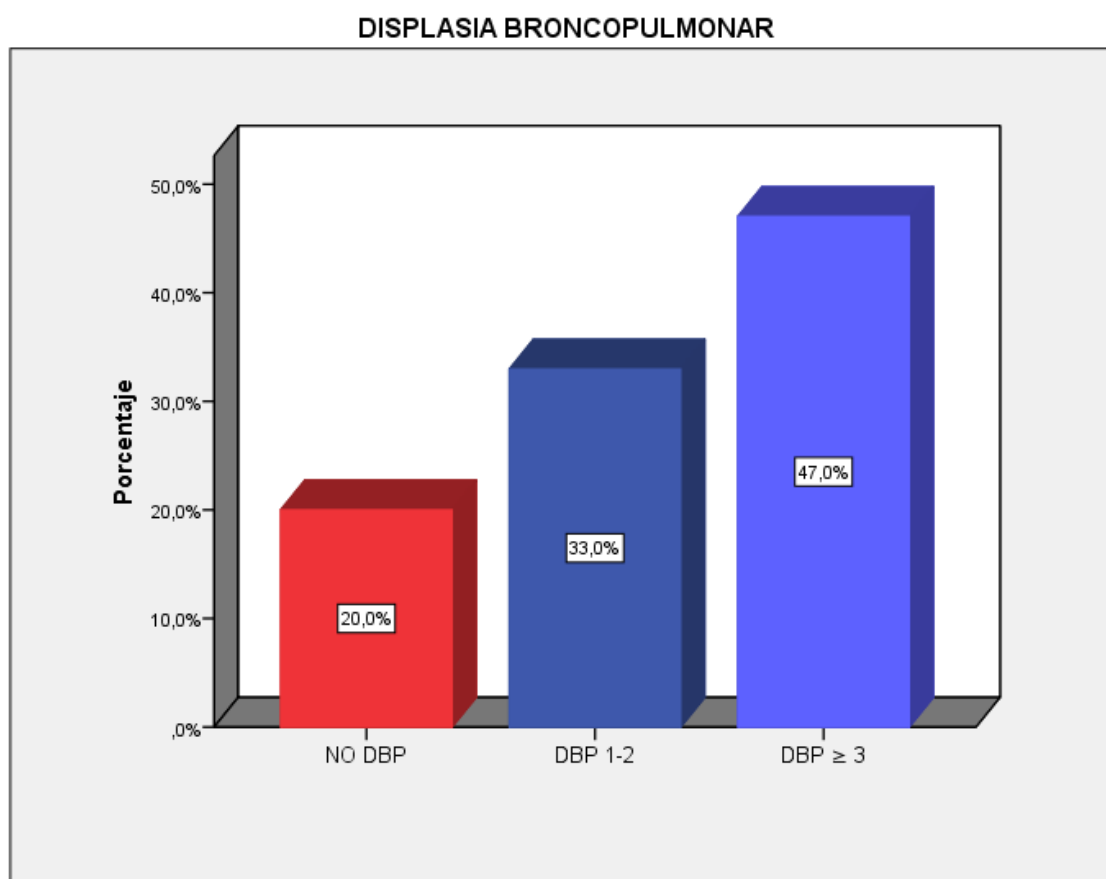


Figura 29. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de DBP en los sujetos de nuestra muestra.

Transfusiones sanguíneas

De la muestra total del estudio, 78 sujetos (42,2%) no requirieron de transfusiones sanguíneas, mientras que 107 (57,8%) sí que recibieron transfusiones sanguíneas (Tabla 16).

Tabla 16. Tabla de frecuencias de la variable Transfusiones sanguíneas

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------------|-------|------------|------------|
| Transfusiones sanguínea | No | 78 | 42,2 |
| | Si | 107 | 57,8 |
| | Total | 185 | 100 |

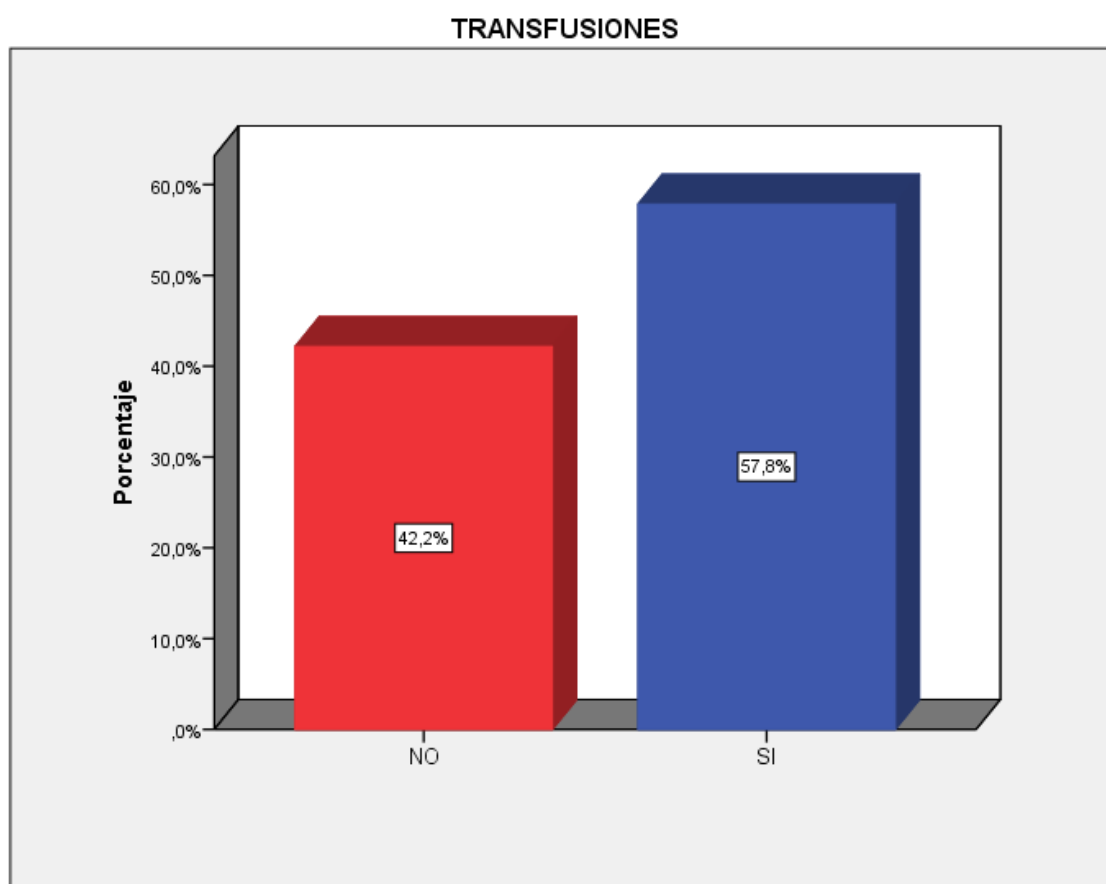


Figura 30. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de las transfusiones sanguíneas recibidas por la muestra del estudio.

Indometacina o ibuprofeno

Del total de los sujetos de la muestra, observamos que solo el 13,5% (25) de los prematuros requirió tratamiento con indometacina o ibuprofeno. El 86,5% (160) no requirió tratamiento con estos fármacos (Tabla 17).

Tabla 17. Tabla de frecuencias de la variable indometacina.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------------|-------|------------|------------|
| Indometacina o ibuprofeno | No | 160 | 86,5 |
| | Si | 25 | 13,5 |
| | Total | 185 | 100 |

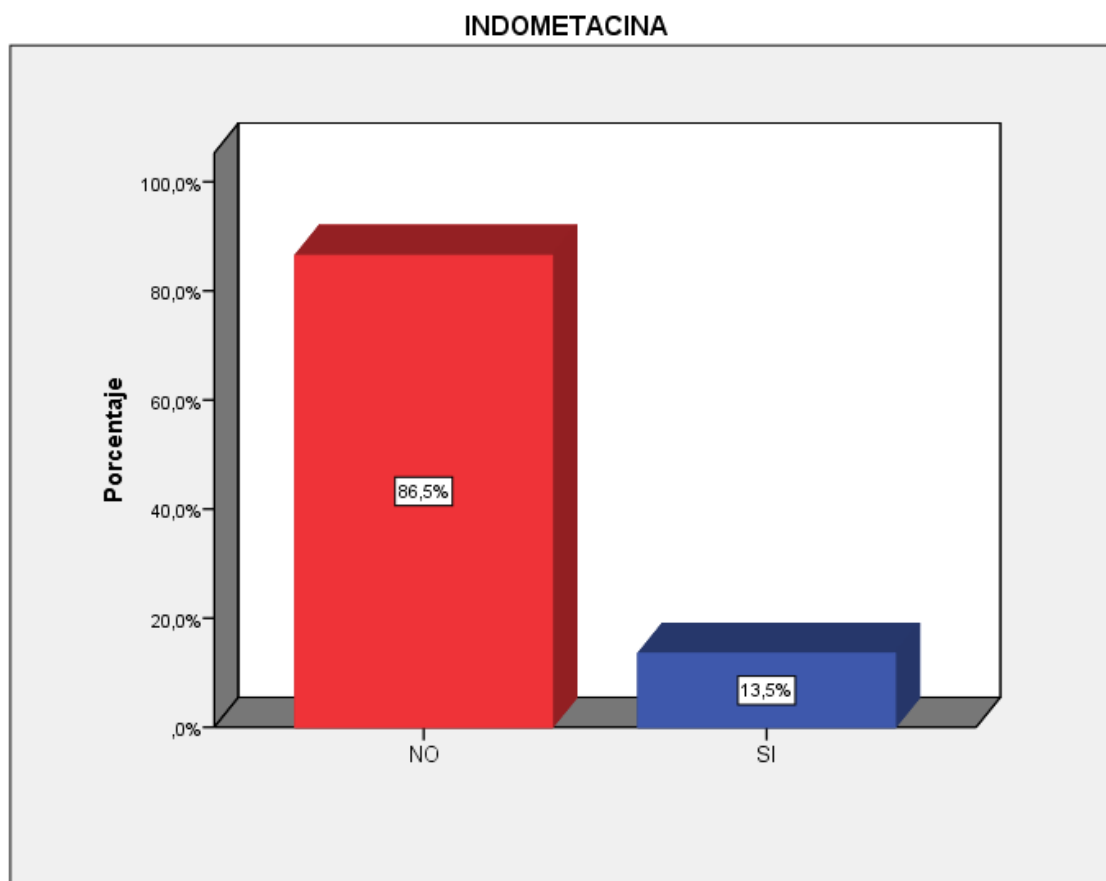


Figura 31. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de uso de indometacina/ibuprofeno en los sujetos de nuestro estudio.

Efectos adversos

Del total de sujetos muestreados, observamos que 73 (39,5%) de los sujetos sufrieron de entre 1 y 7 episodios de efectos adversos, y 112 (60,5%) sufrieron > 7 efectos adversos (Tabla 18).

Tabla 18. Tabla de frecuencias de la variable N° Efectos adversos

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|-----------------|------------|------------|
| N° efectos adversos | 1-7 Efect. Adv. | 73 | 39,5 |
| | >7 Efect. Adv. | 112 | 60,5 |
| | Total | 185 | 100 |

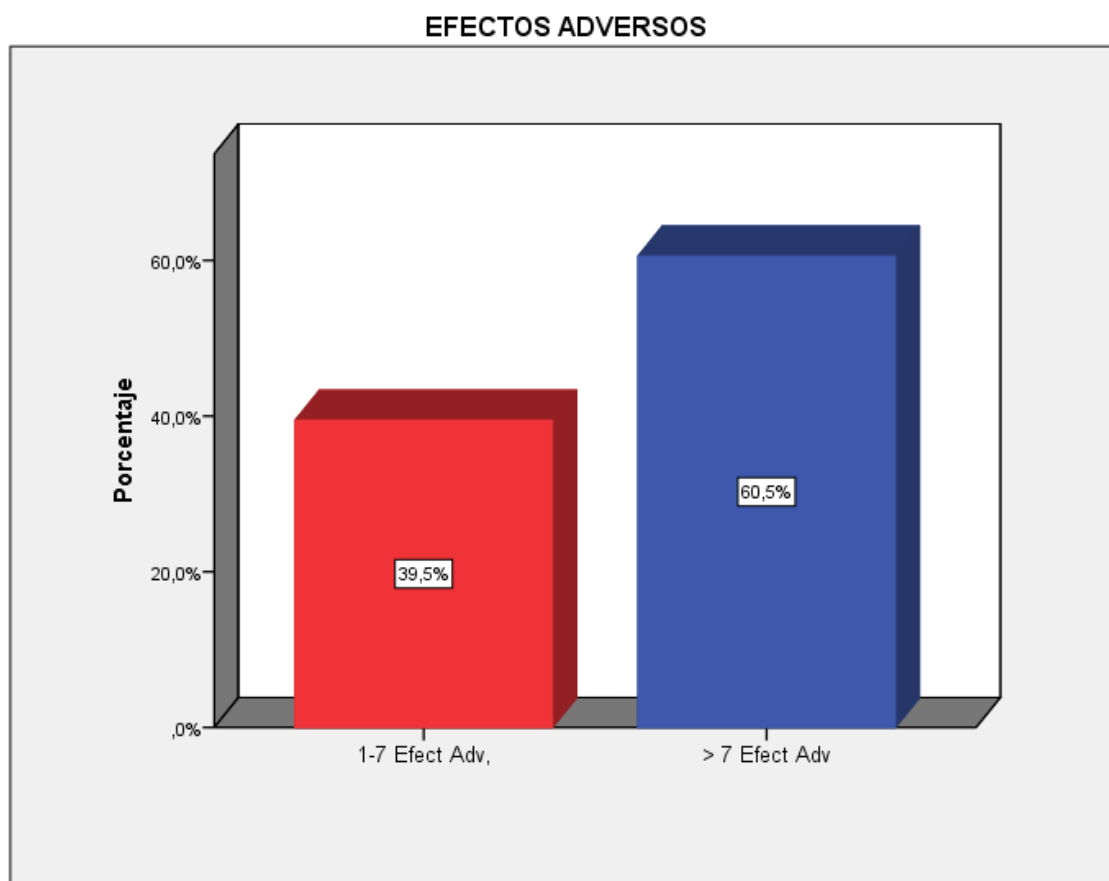


Figura 32. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de números de efectos adversos que sufren los sujetos de nuestro estudio.

Estadio de ROP

Del total de 185 sujetos que componen la muestra, 92 (49,7%) no presentaron ROP, 32 (17,3%) presentaron estadio 1 de ROP, 17 (9,2%) estadio 2 y 44 (23,8%) estadio 3 de ROP (Tabla 19).

Tabla 19. Tabla de frecuencias de la variable Estadio de ROP

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-----------|------------|------------|
| Estadios de ROP | No ROP | 92 | 49,7 |
| | Estadio 1 | 32 | 17,3 |
| | Estadio 2 | 17 | 9,2 |
| | Estadio 3 | 44 | 23,8 |
| | Total | 185 | 100 |

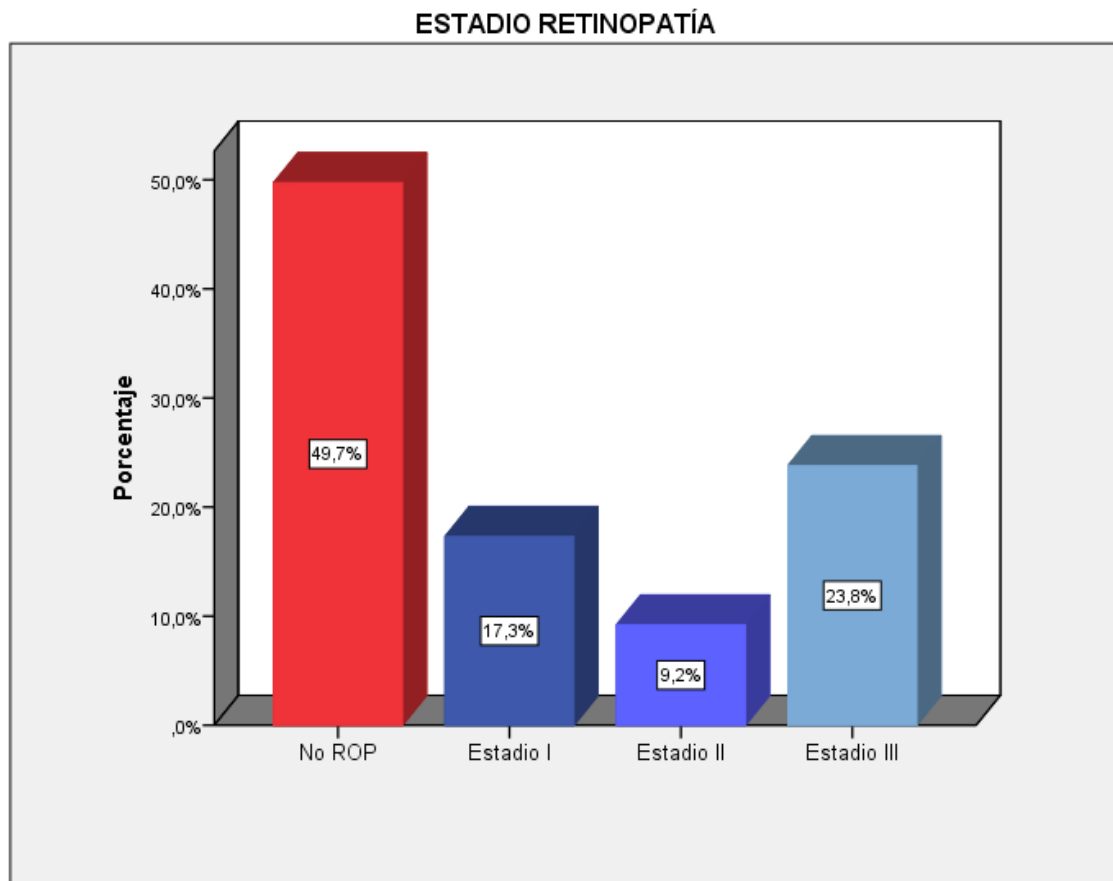


Figura 33. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de estadios de ROP de los sujetos de nuestro estudio.

Grado plus

Un 82,2% de los sujetos de la muestra (152) no presentaron grado plus, mientras que el 17,8% (33) sí que presentaron grado plus (Tabla 20).

Tabla 20. Tabla de frecuencias de la variable Grado plus

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|------------|-------|------------|------------|
| Grado Plus | No | 152 | 82,2 |
| | Si | 33 | 17,8 |
| | Total | 185 | 100 |

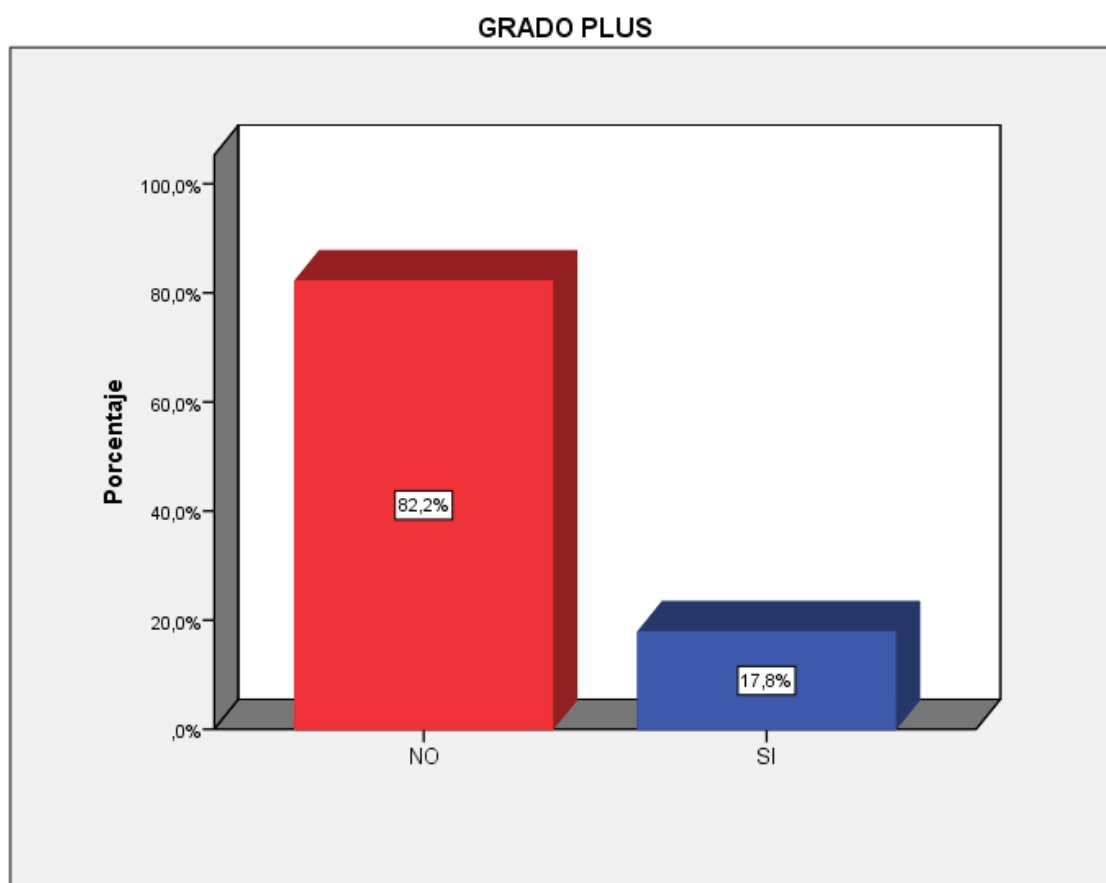


Figura 34. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de la presencia de grado plus en los sujetos de nuestro estudio.

Diabetes gestacional

El 98,4% (182) de las madres de los sujetos de nuestro estudio no sufrieron diabetes gestacional, mientras que el 1,6% (3) sí que sufrieron la enfermedad (Tabla 21).

Tabla 21. Tabla de frecuencias de la variable diabetes gestacional.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|-------|------------|------------|
| Diabetes gestacional | No | 182 | 98,4 |
| | Si | 3 | 1,6 |
| | Total | 185 | 100 |

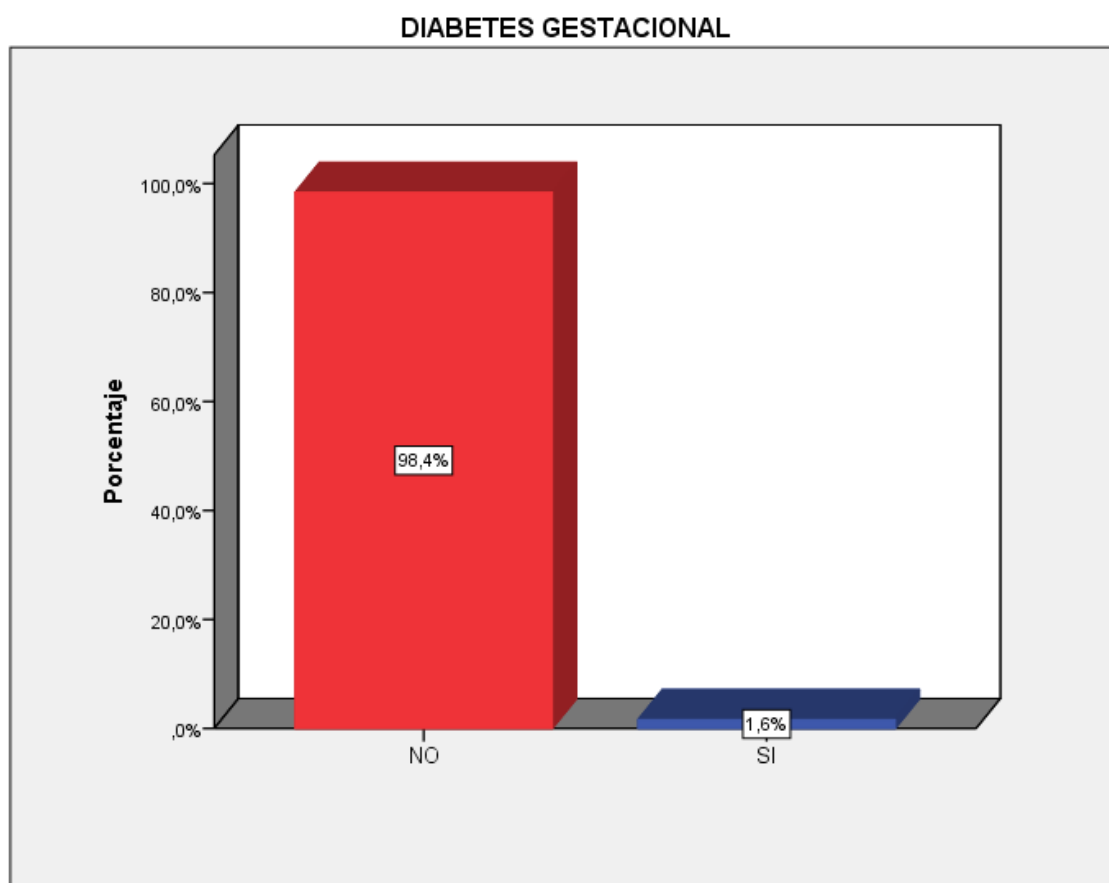


Figura 35. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de presencia de diabetes gestacional en las madres de los sujetos de nuestro estudio.

Hipertensión materna

Observamos que sólo las madres del 20% (37) de los prematuros de nuestra muestra sufrían hipertensión materna, mientras que el 80% (148) de las madres de los prematuros no sufrían esta enfermedad (Tabla 22).

Tabla 22. Tabla de frecuencias de la variable hipertensión materna.

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|-------|------------|------------|
| Hipertensión materna | No | 148 | 80,0 |
| | Si | 37 | 20,0 |
| | Total | 185 | 100 |

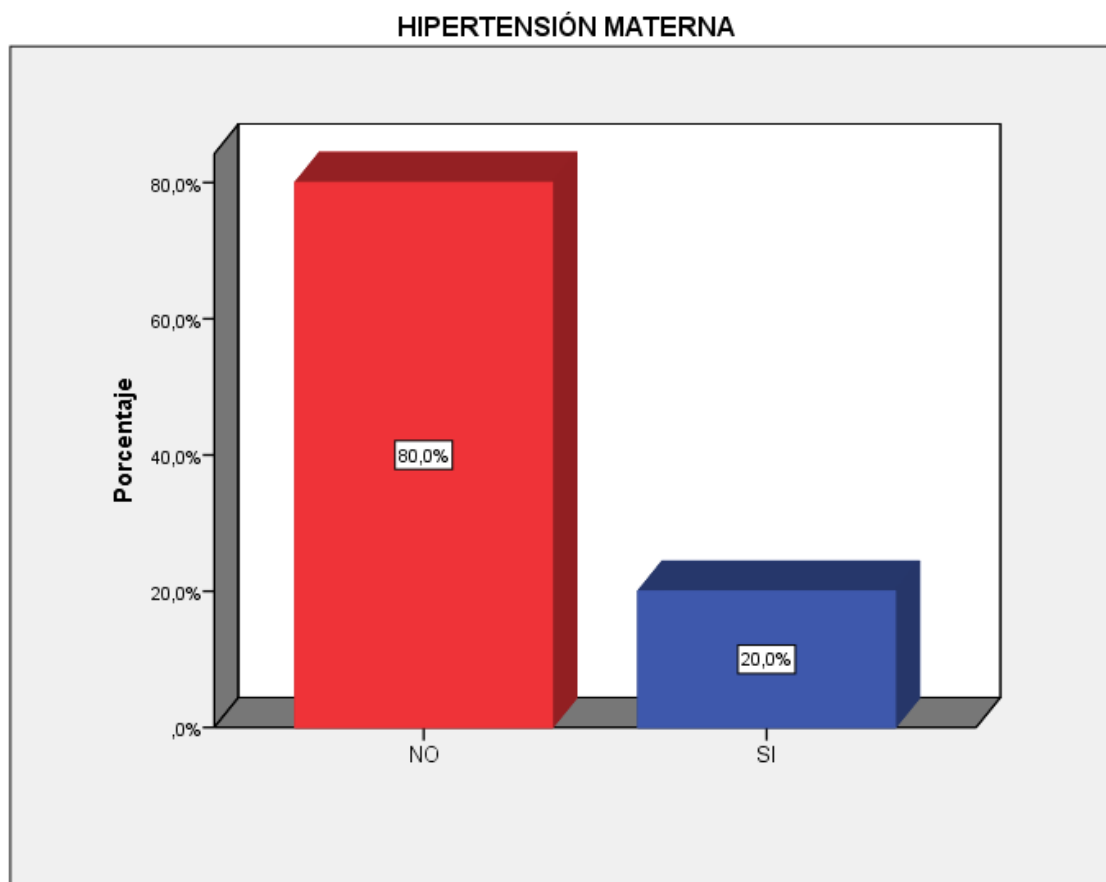


Figura 36. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de presencia de hipertensión materna en las madres de los sujetos de nuestro estudio.

Cesárea

Observamos que el 15,1% (28) de los sujetos de la muestra no nacieron por cesárea, en cambio el 84,9% (157) sí nacieron por cesárea (Tabla 23).

Tabla 23. Tabla de frecuencias de la variable cesárea

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|-------|------------|------------|
| Cesárea | No | 28 | 15,1 |
| | Si | 157 | 84,9 |
| | Total | 185 | 100 |

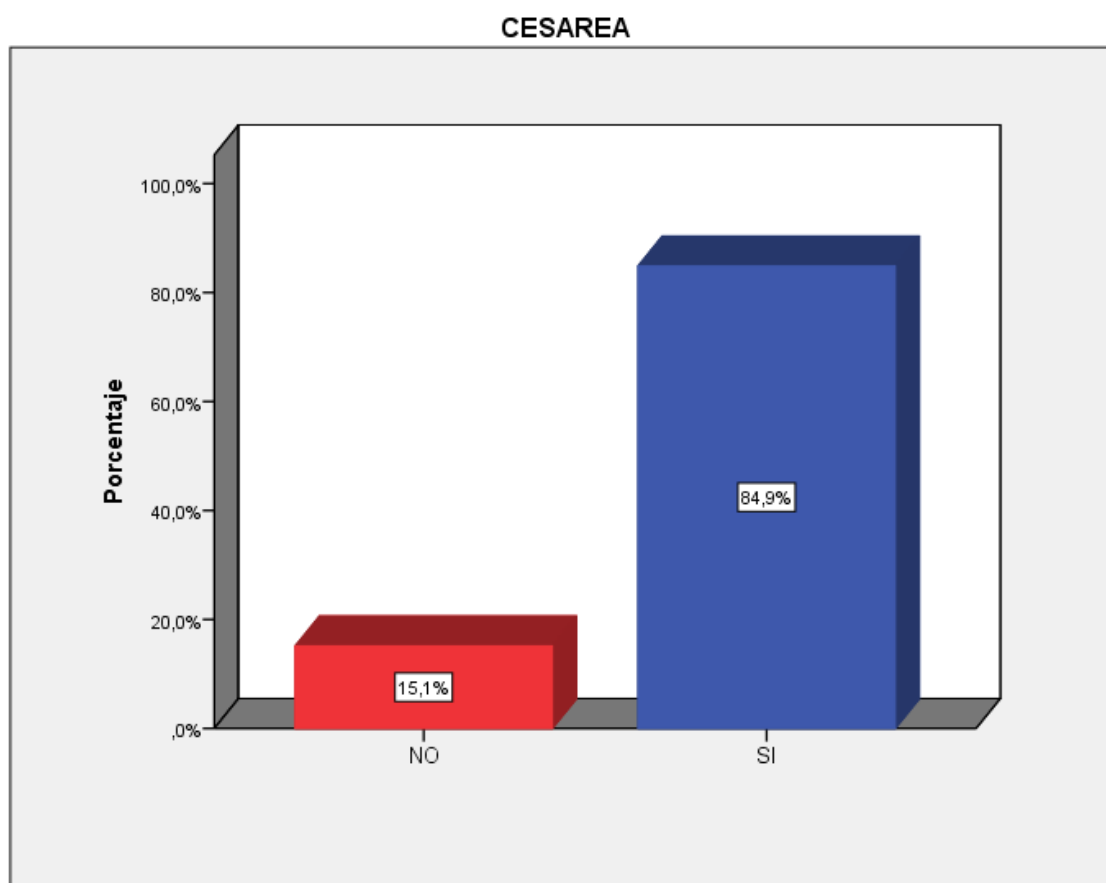


Figura 37. Diagrama de barras que representa la distribución de la frecuencia de la variable cesárea en los sujetos de nuestro estudio.

4.2.2. Análisis inferencial según la velocidad de vascularización retiniana.

4.2.2.1. Análisis bivariante

Se realizó un estudio bivariante en el que se analizaron las diferentes variables respecto a la velocidad de vascularización retiniana $<0,5$ DD/semana o $\geq 0,5$ DD/semana. Consideramos retraso de vascularización a aquella velocidad $<0,5$ DD/semana y no retraso o normal a aquella $\geq 0,5$ DD/semana.

4.2.2.1.1. Variables cuantitativas

Edad gestacional

Se ha analizado la relación entre la EG y el retraso o no de la velocidad de vascularización retiniana. Existen diferencias estadísticamente significativas $p = 0,004$, entre los valores medios de la variable EG según el grado de velocidad. La media de la EG en los pacientes que presentaron retraso en la vascularización es más baja (28,36 semanas) que la media de los pacientes cuya velocidad fue normal (29,25 semanas) (Tabla 24).

Tabla 24. Estadísticos de centralización y dispersión de la relación de la EG y la velocidad de vascularización retiniana.

| | Velocidad de vascularización | N | Media | DS |
|----|------------------------------|-----|--------|-------|
| EG | $<0,5$ DD/semana | 64 | 28,369 | 2,041 |
| | $\geq 0,5$ DD/semana | 121 | 29,259 | 1,903 |

Peso al nacer

Hemos analizado la relación entre el peso al nacer y la velocidad de vascularización. Encontramos que aquellos prematuros con retraso en la vascularización presentan una media de peso al nacer menor que aquellos con velocidad de vascularización normal. La relación no es estadísticamente significativa con una $p = 0,103$ (Tabla 25).

Tabla 25. Estadísticos de centralización y dispersión de la relación del peso al nacer y la velocidad de vascularización retiniana.

| | Velocidad de vascularización | N | Media | DS |
|---------------|------------------------------|-----|---------|---------|
| Peso al nacer | <0,5 DD/semana | 64 | 1071,23 | 310,288 |
| | ≥0,5 DD/semana | 121 | 1144,79 | 245,205 |

Ganancia de peso a las 4-6 semanas

Al analizar la relación entre la ganancia de peso a las 4-6 semanas de nacer y el retraso o no de la velocidad de vascularización, encontramos que los niños con retraso en la vascularización presentan un valor medio inferior de ganancia de peso (10,07 gramos) con respecto a los niños con velocidad de vascularización normal de la retina (12,86 gramos). Existen diferencias estadísticamente significativas $p = 0,003$, (Tabla 26).

Tabla 26. Estadísticos de centralización y dispersión de la relación de la ganancia de peso a las 4-6 semanas y la velocidad de vascularización retiniana.

| | Velocidad de vascularización | N | Media | DS |
|------------------------------------|------------------------------|-----|--------|-------|
| Ganancia de peso a las 4-6 semanas | <0,5 DD/semana | 64 | 10,079 | 5,367 |
| | ≥0,5 DD/semana | 121 | 12,867 | 6,278 |

Días de CPAP

En cuanto a la relación entre los días de CPAP y la velocidad de vascularización, encontramos que los prematuros con retraso vascular precisan de media más días de CPAP (8,219 días) que aquellos prematuros con vascularización normal (6,149 días). La relación no es estadísticamente significativa con una $p = 0,065$, (Tabla 27).

Tabla 27. Estadísticos de centralización y dispersión de la relación de los días de CPAP y la velocidad de vascularización retiniana.

| | Velocidad de vascularización | N | Media | DS |
|-----------|------------------------------|-----|-------|-------|
| Días CPAP | <0,5 DD/semana | 64 | 8,219 | 8,154 |
| | ≥0,5 DD/semana | 121 | 6,149 | 4,986 |

Área temporal avascular

Respecto a la relación entre el área temporal avascular de la retina y la velocidad de vascularización, observamos que en aquellos niños con retraso de la vascularización la media de área temporal sin vascularizar es superior (3,844 DD) en comparación con los niños con vascularización normal (3,140). Existen diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,009$, (Tabla 28).

Tabla 28. Estadísticos de centralización y dispersión de la relación del área temporal avascular y la velocidad de vascularización retiniana.

| | Velocidad de vascularización | N | Media | DS |
|-------------------------|------------------------------|-----|-------|-------|
| Área temporal avascular | <0,5 DD/semana | 64 | 3,844 | 1,794 |
| | ≥0,5 DD/semana | 121 | 3,140 | 1,565 |

Días de intubación

Para el estudio inferencial hemos trabajado con la variable original de días de intubación, es decir se ha estudiado como variable cuantitativa.

Si analizamos la relación entre los días de intubación y el retraso o no de la vascularización, apreciamos que la media de días de intubación en los niños con retraso de la velocidad es superior (15,375 días) a la media en los niños con una velocidad de vascularización normal (5,689 días). Existe una relación estadísticamente significativa con una $p = 0,0001$ (Tabla 29).

Tabla 29. Estadísticos de centralización y dispersión de la relación de los días de intubación y la velocidad de vascularización retiniana.

| | Velocidad de vascularización | N | Media | DS |
|--------------------|------------------------------|-----|--------|--------|
| Días de intubación | <0,5 DD/semana | 64 | 15,375 | 18,216 |
| | ≥0,5 DD/semana | 121 | 5,689 | 9,100 |

4.2.2.1.2. Variables cualitativas

Género

Al analizar la relación entre el retraso o no de la velocidad de vascularización retiniana y la variable género (niño, niña), no se encontró una asociación estadísticamente significativa, $p = 0,873$. Es decir, ser niño o niña no influye en el retraso de la vascularización (Tabla 30).

Tabla 30. Tabla de contingencia de la relación entre el género y la velocidad de vascularización.

| | | | Velocidad vascularización | | Total |
|---------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| GÉNERO | Niño | Recuento | 32 | 59 | 91 |
| | | % dentro de GÉNERO | 35,2% | 64,8% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 50,0% | 48,8% | 49,2% |
| | | % del total | 17,3% | 31,9% | 49,2% |
| Niña | Recuento | Recuento | 32 | 62 | 94 |
| | | % dentro de GÉNERO | 34,0% | 66,0% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 50,0% | 51,2% | 50,8% |
| | | % del total | 17,3% | 33,5% | 50,8% |
| Total | Recuento | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | | % dentro de GÉNERO | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Sepsis

Se analizó la relación entre las variables sepsis y velocidad de vascularización, y se observó una asociación estadísticamente significativa entre las dos variables con una $p = 0,011$.

Del 100% de los pacientes que fueron diagnosticados con retraso de la velocidad de vascularización, el 46,9% no presento sepsis frente al 53,1% que si presento sepsis. Del mismo modo, del 100% de los pacientes con velocidad normal el 66,1% no presento sepsis frente a un 33,9% que si presento sepsis (Tabla 31).

Tabla 31. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de sepsis y la velocidad de vascularización.

| | | | Velocidad vascularización | | Total |
|--------|-------|------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| SEPSIS | NO | Recuento | 30 | 80 | 110 |
| | | % dentro de SEPSIS | 27,3% | 72,7% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 46,9% | 66,1% | 59,5% |
| | | % del total | 16,2% | 43,2% | 59,5% |
| SI | SI | Recuento | 34 | 41 | 75 |
| | | % dentro de SEPSIS | 45,3% | 54,7% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 53,1% | 33,9% | 40,5% |
| | | % del total | 18,4% | 22,2% | 40,5% |
| Total | Total | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | | % dentro de SEPSIS | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Ductus arterioso persistente

Al analizar la relación entre la presencia o no de DAP y la variable velocidad de vascularización se observó que existe una relación estadísticamente significativa entre ambas variables con una $p = 0,029$.

Del 100% de los pacientes estudiados, el 8,6% presentó retraso en la vascularización y DAP, el 25,9% presentó retraso en la vascularización pero ausencia de DAP, el 8,1% de los pacientes presentaron velocidad de vascularización normal y DAP, a diferencia del 57,3% que tenía vascularización normal pero ausencia de DAP (Tabla 32).

Tabla 32. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de ductus y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total |
|------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| DUCTUS NO | Recuento | 48 | 106 | 154 |
| | % dentro de DUCTUS | 31,2% | 68,8% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 75,0% | 87,6% | 83,2% |
| | % del total | 25,9% | 57,3% | 83,2% |
| SI | Recuento | 16 | 15 | 31 |
| | % dentro de DUCTUS | 51,6% | 48,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 25,0% | 12,4% | 16,8% |
| | % del total | 8,6% | 8,1% | 16,8% |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | % dentro de DUCTUS | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Apnea al nacer

Analizamos la relación entre la presencia de apnea al nacer y la velocidad de vascularización, encontramos que existe una relación estadísticamente significativa entre ambas con una $p = 0,022$.

Del 100% (157) de los pacientes que no presentaron apnea al nacer el 31,2% presentó retraso en la vascularización frente al 68,8% que presentó una vascularización normal. Del mismo modo, del 100% (28) de los paciente que sí sufrieron apnea al nacer, el 53,6% presentó retraso en la velocidad de vascularización frente al 46,6% que no lo presentó (Tabla 33).

Tabla 33. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de apnea al nacer y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total |
|----------|------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| APNEA NO | Recuento | 49 | 108 | 157 |
| | % dentro de APNEA | 31,2% | 68,8% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 76,6% | 89,3% | 84,9% |
| | % del total | 26,5% | 58,4% | 84,9% |
| SI | Recuento | 15 | 13 | 28 |
| | % dentro de APNEA | 53,6% | 46,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 23,4% | 10,7% | 15,1% |
| | % del total | 8,1% | 7,0% | 15,1% |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | % dentro de APNEA | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Displasia broncopulmonar

Al analizar la relación entre los grados de DBP (No DBP, DBP 1-2 y DBP 3) y el retraso o no de la velocidad de vascularización observamos que existe una relación estadísticamente significativa con una $p = 0,001\%$.

Del 100% de los pacientes que presentan retraso en la velocidad de vascularización, el 14,1% no sufrió DBP, el 20,3% sufrió DBP grado 1 o 2, y el 65,6% presentó DBP 3 (Tabla 34).

Tabla 34. Tabla de contingencia de la relación entre el grado de DBP y la velocidad de vascularización.

| | | | Velocidad vascularización | | Total |
|-------|------------------------|------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| DBP | NO DBP | Recuento | 9 | 28 | 37 |
| | | % dentro de DBP | 24,3% | 75,7% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 14,1% | 23,1% | 20,0% |
| | | % del total | 4,9% | 15,1% | 20,0% |
| | DBP 1-2 | Recuento | 13 | 48 | 61 |
| | | % dentro de DBP | 21,3% | 78,7% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 20,3% | 39,7% | 33,0% |
| | | % del total | 7,0% | 25,9% | 33,0% |
| | DBP 3 | Recuento | 42 | 45 | 87 |
| | | % dentro de DBP | 48,3% | 51,7% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 65,6% | 37,2% | 47,0% |
| | | % del total | 22,7% | 24,3% | 47,0% |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 | |
| | % dentro de DBP | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |

Transfusiones sanguíneas

Se analizó la relación entre la necesidad de transfusiones sanguíneas o no y la velocidad de vascularización retiniana y se observó una asociación estadísticamente significativa entre ambas con una $p = 0,012$.

Del 100% de los pacientes estudiados, el 24,3% presentaron retraso en la vascularización y necesitaron transfusiones sanguíneas, el 10,3% presentaron retraso en la vascularización pero no precisaron transfusiones sanguíneas, el 33,5% presentaron vascularización normal y necesitaron transfusiones sanguíneas y el 31,9% presentaron velocidad de vascularización normal y no precisaron transfusiones sanguíneas (Tabla 35).

Tabla 35. Tabla de contingencia de la relación entre la necesidad de transfusiones sanguíneas y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| TRANSFUSIONES NO | Recuento | 19 | 59 | 78 |
| | % dentro de TRANSF. | 24,4% | 75,6% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 29,7% | 48,8% | 42,2% |
| | % del total | 10,3% | 31,9% | 42,2% |
| SI | Recuento | 45 | 62 | 107 |
| | % dentro de TRANSF. | 42,1% | 57,9% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 70,3% | 51,2% | 57,8% |
| | % del total | 24,3% | 33,5% | 57,8% |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | % dentro de TRANSF. | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Indometacina o ibuprofeno

Si analizamos la relación entre la velocidad de vascularización y la variable indometacina (no uso de indometacina/ibuprofeno, sí uso de indometacina/ibuprofeno), encontramos una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, con una $p = 0,049$.

Del 100% de los pacientes que presentaron retraso en la vascularización, el 79,7% no precisó tratamiento con indometacina o ibuprofeno, a diferencia del 20,3% que sí precisó tratamiento con indometacina o ibuprofeno (Tabla 36).

Tabla 36. Tabla de contingencia de la relación entre el uso de indometacina/ibuprofeno y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------|--------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | | |
| INDOMETACINA O IBUPROFENO | NO | Recuento | 51 | 109 | 160 |
| | | % dentro de IND/IBU. | 31,9% | 68,1% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 79,7% | 90,1% | 86,5% |
| | | % del total | 27,6% | 58,9% | 86,5% |
| | SI | Recuento | 13 | 12 | 25 |
| | | % dentro de IND/IBU. | 52,0% | 48,0% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 20,3% | 9,9% | 13,5% | |
| | % del total | 7,0% | 6,5% | 13,5% | |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 | |
| | % dentro de IND/IBU. | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |

Efectos adversos

Se analizó la relación entre la presencia de efectos adversos (1-7 efectos adversos y >7 efectos adversos) y la velocidad de vascularización y no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las dos variables, $p = 0,303$ (Tabla 37).

Tabla 37. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de efectos adversos y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total | |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|--------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | | |
| EFFECTOS ADVERSOS | 1-7 Ef. Adv. | Recuento | 22 | 51 | 73 |
| | | % dentro de EF. ADV. | 30,1% | 69,9% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 34,4% | 42,1% | 39,5% |
| | | % del total | 11,9% | 27,6% | 39,5% |
| > 7 Ef. Adv. | Recuento | 42 | 70 | 112 | |
| | % dentro de EF. ADV. | 37,5% | 62,5% | 100,0% | |
| | % dentro de VEL. VASC. | 65,6% | 57,9% | 60,5% | |
| | % del total | 22,7% | 37,8% | 60,5% | |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 | |
| | % dentro de EF. ADV. | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |

Estadio de ROP

Al estudiar la relación entre las variables estadio de ROP (No ROP, estadio I, estadio 2 y estadio 3) y el retraso o no de la vascularización retiniana, observamos que existe una asociación estadísticamente significativa entre ellas con una $p < 0,0001$.

Del 100% de los niños con retraso en la velocidad de vascularización retiniana el 14,1% no presentó ROP, el 12,5% presentó estadio 1 de ROP, el 17,2% sufrió estadio 2 de ROP y el 56,3% presentó estadio 3 de ROP. Del total de los pacientes con vascularización normal de la retina el 68,6% no presentó ROP, el 19,8% presentó estadio 1 de ROP, el 5% presentó estadio 2 de ROP y el 6,6% sufrió estadio 3 de ROP (Tabla 38).

Tabla 38. Tabla de contingencia de la relación entre los estadios de ROP y la velocidad de vascularización.

| | | | Velocidad vascularización | | Total |
|-----------------------|-------------------------------|--|---------------------------|-------------|--------|
| | | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| ESTADIO No ROP | Recuento | | 9 | 83 | 92 |
| | % dentro de ESTADIO | | 9,8% | 90,2% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | | 14,1% | 68,6% | 49,7% |
| | % del total | | 4,9% | 44,9% | 49,7% |
| Estadio I | Recuento | | 8 | 24 | 32 |
| | % dentro de ESTADIO | | 25,0% | 75,0% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | | 12,5% | 19,8% | 17,3% |
| | % del total | | 4,3% | 13,0% | 17,3% |
| Estadio II | Recuento | | 11 | 6 | 17 |
| | % dentro de ESTADIO | | 64,7% | 35,3% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | | 17,2% | 5,0% | 9,2% |
| | % del total | | 5,9% | 3,2% | 9,2% |
| Estadio III | Recuento | | 36 | 8 | 44 |
| | % dentro de ESTADIO | | 81,8% | 18,2% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | | 56,3% | 6,6% | 23,8% |
| | % del total | | 19,5% | 4,3% | 23,8% |
| Total | Recuento | | 64 | 121 | 185 |
| | % dentro de ESTADIO | | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | % del total | | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Grado plus

Se analizó la relación entre las variables presencia o no de grado plus y velocidad de vascularización, resultando una asociación estadísticamente significativa con una $p \leq 0,0001$.

Del total de los prematuros que presentaron retraso en la vascularización el 56,3% no presentaron grado plus de la enfermedad, mientras que 43,8% sí lo presentaron. Del mismo modo, del 100% de los pacientes con velocidad de vascularización normal, el 95,9% no presentaron grado plus a diferencia del 4,1% que sí lo presentaron (Tabla 39).

Tabla 39. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de grado plus y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| GRADO PLUS NO | Recuento | 36 | 116 | 152 |
| | % dentro de GRADO PLUS | 23,7% | 76,3% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 56,3% | 95,9% | 82,2% |
| | % del total | 19,5% | 62,7% | 82,2% |
| SI | Recuento | 28 | 5 | 33 |
| | % dentro de GRADO PLUS | 84,8% | 15,2% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 43,8% | 4,1% | 17,8% |
| | % del total | 15,1% | 2,7% | 17,8% |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | % dentro de GRADO PLUS | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Diabetes gestacional

Del estudio de la relación entre las variables vascularización y diabetes gestacional deducimos que no existe asociación estadísticamente significativa, $p = 0,963$. La velocidad de vascularización no depende de si la madre sufre diabetes gestacional o no (Tabla 40).

Tabla 40. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de diabetes gestacional y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total | |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|--------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | | |
| DIABETES GESTACIONAL | NO | Recuento | 63 | 119 | 182 |
| | | % dentro de DIAB. GEST. | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 98,4% | 98,3% | 98,4% |
| | | % del total | 34,1% | 64,3% | 98,4% |
| SI | Recuento | 1 | 2 | 3 | |
| | % dentro de DIAB. GEST. | 33,3% | 66,7% | 100,0% | |
| | % dentro de VEL. VASC. | 1,6% | 1,7% | 1,6% | |
| | % del total | 0,5% | 1,1% | 1,6% | |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 | |
| | % dentro de DIAB. GEST. | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% | |

Hipertensión materna

Si analizamos la relación entre la variable hipertensión materna y la variable vascularización encontramos que no existe una asociación estadísticamente significativa, $p = 0,643$. El retraso o no de la velocidad de vascularización retiniana no depende de si la madre sufre hipertensión o no (Tabla 41).

Tabla 41. Tabla de contingencia de la relación entre la presencia de hipertensión materna y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total | |
|------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------|--------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | | |
| HTA MATERNA | NO | Recuento | 50 | 98 | 148 |
| | | % dentro de HTA. MAT. | 33,8% | 66,2% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 78,1% | 81,0% | 80,0% |
| | | % del total | 27,0% | 53,0% | 80,0% |
| | SI | Recuento | 14 | 23 | 37 |
| | | % dentro de HTA. MAT. | 37,8% | 62,2% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 21,9% | 19,0% | 20,0% |
| | % del total | 7,6% | 12,4% | 20,0% | |
| Total | | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | | % dentro de HTA. MAT. | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

Cesárea

Al estudiar la relación entre el parto por cesárea y el retraso o no de la velocidad de vascularización retiniana observamos que no existe asociación estadísticamente significativa con una $p = 0,767$. Es decir, el retraso de la vascularización no depende del tipo de parto (Tabla 42).

Tabla 42. Tabla de contingencia de la relación entre parto por cesárea y la velocidad de vascularización.

| | | Velocidad vascularización | | Total |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| | | <0.50 DD/sem | ≥0.5 DD/sem | |
| CESÁREA NO | Recuento | 9 | 19 | 28 |
| | % dentro de CESÁREA | 32,1% | 67,9% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 14,1% | 15,7% | 15,1% |
| | % del total | 4,9% | 10,3% | 15,1% |
| SI | Recuento | 55 | 102 | 157 |
| | % dentro de CESÁREA | 35,0% | 65,0% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 85,9% | 84,3% | 84,9% |
| | % del total | 29,7% | 55,1% | 84,9% |
| Total | Recuento | 64 | 121 | 185 |
| | % dentro de CESÁREA | 34,6% | 65,4% | 100,0% |
| | % dentro de VEL. VASC. | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | % del total | 34,6% | 65,4% | 100,0% |

4.2.2.2. Análisis multivariante

Se siguió la siguiente metodología para realizar el análisis multivariante:

Una vez hecho el análisis bivariante donde la variable dependiente es retraso en la velocidad de vascularización retiniana, con las variables que dieron resultado significativo se realizaron regresiones logísticas bivariadas. Hemos incluido en el multivariante todas aquellas variables que resultaron significativas (Tabla 43).

Tabla 43. Análisis de regresión logística de los factores de riesgo que influyen en el retraso de la velocidad de vascularización.

| | B | Valor p | Exp (B) | Intervalo de confianza 95% |
|------------------------------|----------|----------------|----------------|-----------------------------------|
| Días de intubación | 0,048 | 0,005 | 1,049 | 1,015 – 1,085 |
| Ganancia de peso 4-6 semanas | -0,069 | 0,031 | 0,933 | 0,876 – 0,994 |
| DBP 3 | 0,808 | 0,022 | 2,244 | 1,123 – 4,483 |
| Constante | -0,706 | 0,121 | 0,494 | |

El análisis de regresión logística multivariante mostró 3 factores de riesgo independientes para el retraso de la vascularización que se incluyen en nuestro modelo: días de intubación ($p=0,005$), ganancia de peso a las 4-6 semanas ($p=0,031$) y DBP 3 ($p=0,022$). Este modelo clasifica correctamente a los pacientes en un 76,2% de los casos, con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 46,9%.

En el modelo, los factores que aumentan el riesgo de sufrir retraso en la vascularización de la retina son los días de intubación y la presencia de DBP 3. Sin embargo, el aumento de peso a las 4-6 semanas actúa como un factor de protección.

Para calcular el riesgo de retraso de la velocidad de vascularización utilizamos los resultados del análisis multivariante:

Logit : $- 0.706 + 0.048$ (días de intubación) $- 0.069$ (ganancia de peso) $+ 0.808$ (BPD \geq 3)

□ Riesgo de velocidad de vascularización retiniana $< 0,5$ DD/semana $= 1/1 + e^{-\text{logit}}$

DISCUSIÓN

5.1. Limitaciones del estudio

La ROP es una enfermedad de etiología multifactorial que se caracteriza por una vascularización anómala de la retina, lo cual provoca una vitreorretinopatía fibrovascular y vasculoproliferativa en niños prematuros (21). Es una enfermedad que cursa de forma rápida y limitada en el tiempo. La mayoría de los prematuros vascularizan por completo la retina entre las 31 y 54 semanas postnatales y el 90% entre las 32 y 42 semanas (194).

La vascularización en la ROP es un fenómeno complejo de estudiar. En algunos trabajos se ha documentado mediante la toma de fotografías del fondo de ojo (RetCam®) e incluso mediante AGF (195–197). Sobre estas pruebas se pueden realizar mediciones de manera repetida, de forma más objetiva y disminuyendo la variabilidad interobservador. La AGF permite registrar la circulación de la retina, permite distinguir lesiones y patología en el área vascular y avascular de la retina. A su vez, también permite evaluar la existencia de trastornos en la permeabilidad vascular, que dan lugar a exudación vascular, pudiendo aparecer transcurridos meses o años desde la finalización del cuadro. A pesar de sus ventajas, es una técnica cruenta y no permite un seguimiento continuo de la velocidad de vascularización (183,198,199).

Sin embargo, de acuerdo con el programa de cribado de la ROP, en nuestro estudio se utilizó la oftalmoscopia binocular indirecta con indentación escleral para la realización de las exploraciones y el seguimiento de la ROP. Los exámenes fueron realizados por el mismo oftalmólogo pediátrico en niños despiertos, en constante movimiento, con poca iluminación y cuyas referencias vasculares se modificaban según el área de exploración o indentación. Aunque este método es subjetivo y puede presentar limitaciones en nuestro estudio, es fácil de realizar y permite un examen completo de la retina periférica.

Estas mismas dificultades afectan también a la exploración mediante la RetCam®, que no permite un examen detallado de la retina periférica y no está disponible en todos los hospitales (200,201).

El estudio abarca un largo período de tiempo, entre 2000 y 2017. Durante este periodo, se modificaron los protocolos de oxigenación en los niños prematuros de modo que no todos los prematuros fueron tratados con los mismos protocolos de oxigenoterapia. Durante los años 2000 y 2009, los niveles de saturación de oxígeno se mantuvieron alrededor de 95%. A partir de 2009, el objetivo de saturación de oxígeno disminuyó entre 85 y 93% (125).

5.2. Estudio de la velocidad de vascularización retiniana en los distintos estadios de la ROP.

La progresión de la fase vasoobliterativa a la fase proliferativa se atribuye a la disminución de los factores de crecimiento, debido a la exposición a una hiperoxia relativa. Esto da como resultado la atenuación del crecimiento retin vascular y un aumento de la demanda metabólica de la retina en desarrollo. El aumento del IGF-1 y del VEGF en la segunda fase de la ROP provocan una reactivación de la vascularización que en el 90% de los prematuros ocurre entre las 32 y 42 semanas postnatal (170,202).

Se ha descrito que la ROP está genéticamente condicionada, con una heredabilidad estimada del 70,1% al 72,8% (124,203). Además, hay muchos factores que retrasan el desarrollo vascular, como el óxido nítrico, la adenosina, la apelina, el receptor adrenérgico β y el Norrin-Receptores de familias comparados 4 (Fzd4). Estos factores aumentan el área avascular de la retina y desempeñan un papel importante en el desarrollo de la ROP (202,204,205). Por otro lado, se ha descrito que la optimización de la saturación de oxígeno, la nutrición y la normalización de las concentraciones de factores esenciales, como el factor de crecimiento similar a la insulina, los ácidos grasos poliinsaturados 1 y omega-3, así como la reducción de los efectos de la infección y la inflamación, favorecen el crecimiento postnatal y mejoran el desarrollo vascular de la retina (38).

El ojo del prematuro sigue creciendo a lo largo de las semanas. La longitud axial aumenta una media de 0,18 mm/semana (206). Esto indica que si los vasos de la retina no avanzan, el área retiniana avascular se incrementa por la propia elongación ocular. En un estudio realizado en niños sanos de hasta 13 años de edad, se determinó la

extensión de retina avascular mediante AGF. En ninguno de los ojos incluidos en el estudio, la extensión de la retina avascular fue mayor de 1,5 DD. Se consideró anormal una distancia entre el extremo distal vascular y la ora serrata superior a 2 DD (182,207). Por tanto, si el avance vascular es normal, la vascularización de la retina se completará adecuadamente. En cambio, si la velocidad de vascularización es nula o muy lenta, probablemente se desarrolle una ROP severa que desencadene el crecimiento de neovasos.

La clasificación internacional revisada de la ROP es muy útil para clasificar el estadio de ROP en función de la extensión horaria y las zonas vascularizadas de la retina (125). La zona I abarca el doble de distancia de la mácula a la papila y se vasculariza por completo sobre la semana 28 de EG. La completa vascularización de la retina nasal, considerada como zona II, ocurre entre las semanas 33 y 35 postnatales. La vascularización total de la retina, en la zona III, se estima hacia la semana 38 de EG.

En los estadios 1 y 2 de ROP se ha observado un retraso en la vascularización retiniana. La mayoría de los casos regresan antes de las 44 semanas y la vascularización se completa antes de las 50 semanas de EG. Mientras que en el estadio 3, la vascularización se enlentece aún más y su involución se prolonga significativamente. Aun así, la velocidad de vascularización retiniana ha sido poco estudiada (73). Para el oftalmólogo pediátrico es importante conocer la velocidad de vascularización retiniana con la finalidad de predecir qué prematuros serán susceptibles de tratamiento, especialmente en los neonatos de muy baja EG con alta comorbilidad y grandes áreas de retina avascular.

Algunos autores han descrito el grado de progresión de la vascularización retiniana medida en DD. El grupo de Tahija utilizó la AGF para medir el área avascular de la retina en el DD en pacientes con vascularización retiniana periférica incompleta después de una inyección intravítrea de bevacizumab (195). Además, otro grupo describió en su trabajo la extensión inicial y final de la vascularización temporal de la retina medida en DD (196). Compararon en el mismo paciente, la vascularización de la retina entre los ojos tratados y los no tratados después del tratamiento unilateral con inyección intravítrea de bevacizumab. En un artículo escrito por Mintz-Hittner, se comparó el área avascular de la periferia temporal medida en DD entre los pacientes con recurrencia de ROP con aquellos sin recurrencia, siendo esta última menor (197).

También se comparó la velocidad de vascularización entre los dos grupos, y se concluyó que era menor en los pacientes con recidiva (0,11 DD/semana) que en los lactantes sin recidiva (0,23 DD/semana). Estos autores estudiaron casos con estadios muy avanzados de ROP, con una importante alteración del sistema vascular de la retina y velocidades de vascularización muy lentas, lo que determina su progresión en la enfermedad. Aun así, los casos que evolucionan mejor son aquellos que presentan una velocidad de vascularización retiniana mayor.

Desde hace 17 años, en nuestro hospital, la vascularización temporal retiniana se ha utilizado como indicación clínica en la evolución final de la ROP en una amplia muestra de pacientes sin ROP y con estadios 1, 2 y 3 de ROP. Varios autores han encontrado que a partir de las 28 semanas de EG, el plexo vascular interno de la retina crece 0,094-0,1mm/día, lo que equivale a una tasa de vascularización de 0,7 DD/semana (42,208).

En nuestro estudio, encontramos resultados similares en niños pretérmino sin ROP (0,74±0,26 DD/semana). Cuanto mayor sea el tiempo de vascularización de la retina temporal, menor será la tasa de vascularización (131). Nosotros hemos cuantificado por primera vez la velocidad de vascularización retiniana en la ROP. Este hallazgo es novedoso y no ha sido publicado con anterioridad. Nuestros resultados corroboran el hecho de que un estadio mayor de ROP está relacionado con una menor velocidad de vascularización.

En los modelos experimentales de ROP, se observó que la hiperoxia en la fase I determinaba o bien una importante pérdida de tejido vascular o un retraso en la vascularización. Según Harnett y Penn, en la ROP se produce un retraso en el desarrollo vascular fisiológico de la retina en lugar de una vasoobliteración, con la consiguiente vasoproliferación (54). Diversos trabajos concluyen que en la ROP severa hay un retraso en la vascularización de la retina (197,209). Esta misma teoría la observamos en nuestra muestra, dado que existe un evidente retraso vascular en la ROP.

Según los protocolos de cribado de la ROP, la primera exploración se realiza entre las 4-6 semanas postnatales. En ella pretendemos observar la extensión de la retina que falta por vascularizar, que medimos en DD. En las siguientes exploraciones, cada 2 a 4 semanas en función del estadio de la ROP, vigilamos que se vaya completando de

forma correcta la vascularización de la retina. En ocasiones, podemos encontrarnos prematuros con similares extensiones de retina sin vascularizar, cuya evolución es muy distinta. En aquellos prematuros cuya velocidad de vascularización semanal es menor suelen evolucionar hacia estadios más avanzados de ROP y pueden ser susceptibles de tratamiento. En otros, en los que la velocidad de vascularización es mayor, a pesar de partir de un área avascular extensa, no evolucionan hacia estadios avanzados de ROP y por tanto no precisarán tratamiento. Por esta razón, es importante tener en cuenta no solo el área avascular sino también la velocidad de vascularización retiniana.

Además, la medición de la velocidad de vascularización temporal de la retina por parte del oftalmólogo, ayuda a los pediatras a valorar si necesitan ajustar algún parámetro de tratamiento. El objetivo es el de disminuir aquellos factores de riesgo modificables, que suponen un avance hacia estadios de ROP más avanzados.

La curva ROC de nuestros resultados aporta información sobre la velocidad de vascularización de la retina y la necesidad de tratamiento en la ROP. De ella se deduce que la velocidad de vascularización $\geq 0,5$ DD/semana indica un buen desarrollo vascular de la retina y proporciona directrices sobre el comportamiento de la ROP. En la muestra, el 96% de los lactantes prematuros no necesitaron tratamiento. Por lo tanto, una rápida vascularización de la retina reduce el riesgo de estadios graves de ROP. Entre los pacientes de la muestra que recibieron tratamiento, el 85% tenía una tasa de vascularización temporal de la retina $< 0,5$ DD/semana. Según nuestros resultados, los lactantes prematuros con una tasa de vascularización $< 0,5$ DD/semana tenían una mayor área avascular a una EG similar a la de aquellos con vascularización $\geq 0,5$ DD/semana. Este retraso en la vascularización aumentó considerablemente la necesidad de tratamiento (210).

Otros estudios respaldan estos resultados, ya que la muestra total del estudio de Mintz-Hittner se componía de pacientes prematuros que requerían tratamiento y en todos ellos se observó una tasa inferior a 0,5 DD/semana (197). Un valor de $< 0,5$ DD/semana no es en sí mismo una indicación de que se requiera tratamiento. Los criterios de tratamiento son los de ROP pre-umbral tipo 1. Esta comprende cualquier estadio de ROP en zona I con enfermedad plus, o estadio 3 de ROP en zona I sin enfermedad plus, o estadio 2 o 3 de ROP en zona II con enfermedad plus (125,147,150).

Una velocidad de vascularización retiniana $< 0,5\text{DD/semana}$ debería alertarnos del aumento del riesgo de ROP grave. Un desarrollo vascular de la retina adecuado reduce la necesidad de tratamiento. Es por ello que la velocidad de la vascularización temporal de la retina es una de las diversas indicaciones clínicas que deben registrarse antes de realizar el tratamiento.

5.3. Estudio de los factores de riesgo que influyen en el retraso de la velocidad de vascularización de la retina.

Se han identificado múltiples factores para el desarrollo de la ROP, muchos de ellos relacionados con mecanismos inflamatorios. Los niños prematuros sufren un retraso en el desarrollo vascular de la retina. Este retraso, junto con otros factores de riesgo como los días de intubación, DBP 3, el bajo aumento de peso a las 4-6 semanas, el área temporal avascular de la retina, la EG muy baja, la realización de transfusiones, la sepsis, la apnea al nacer, el DAP y los días de terapia de CPAP, aumenta el riesgo de sufrir una ROP severa (211).

Los prematuros, sobre todo aquellos de menor EG, tienen muchas deficiencias en su sistema vascular, respiratorio, hematológico, digestivo y neurológico, entre otros. Estas carencias facilitan el desarrollo de numerosas complicaciones. Es por ello que es importante conocer qué factores modificables inciden en un retraso en la vascularización de la retina, para intentar reducir el riesgo y progresión de la ROP.

El ambiente postnatal en los niños prematuros afecta negativamente al desarrollo de la vascularización de la retina (212). Algunos estudios describen la transfusión de sangre, la presencia de sepsis, la apnea y el conducto arterioso como factores de riesgo de ROP severa. En nuestro trabajo encontramos resultados estadísticamente significativos para los mismos factores (213,214). La baja EG y el bajo peso al nacer también se han descrito como predictores de una vascularización anormal de la retina (68). Nuestros resultados indican que una EG más baja y un menor aumento de peso retrasan la vascularización de la retina.

De acuerdo con el grupo CRYO-ROP, los pacientes con ROP en la zona I versus los pacientes con ROP en la zona II tuvieron un mayor riesgo de ROP con resultados estructurales desfavorables. La formación anormal de vasos es mayor en aquellos

pacientes con mayor área avascular, lo que determina un retraso en la velocidad de vascularización (71). Nosotros describimos que el estadio final de ROP era menos severo cuando la velocidad de vascularización de la retina era mayor (210).

Aunque el análisis univariante mostró que numerosos factores se asocian con un retraso en la velocidad del desarrollo vascular de la retina, este estudio pretende identificar los factores que causan que el desarrollo temporal de la retina sea $<0,5$ DD/semana. Solo tres factores considerados son estadísticamente significativos en el análisis multivariante. Estos factores son los días de incubación, el DBP 3 y el aumento de peso a las 4-6 semanas.

Muchos estudios indican que la DBP está asociada con el desarrollo de la ROP. La alta administración de oxígeno en la ROP es un factor que inhibe o retrasa la vascularización de la retina (215). Holmström y otros demostraron que la DBP precede a la ROP y actúa como un factor de riesgo para su desarrollo y gravedad (216). Otros autores apoyan esta teoría ya que los niños prematuros con DBP requieren de oxigenoterapia, la cual puede incrementar la incidencia de ROP (217–220). Estos resultados son consistentes con otras investigaciones que confirman que la ventilación mecánica a largo plazo y/o CPAP son factores de riesgo para el desarrollo de formas severas de ROP (107,114,213). El grupo de APOYO encontró que aquellos prematuros con saturación de oxígeno entre 85 y 92% en las primeras 33 semanas tenían menos retraso en la vascularización y menos riesgo de ROP severa que los pacientes con mayor saturación de oxígeno (221).

La DBP se caracteriza por un desarrollo microvascular alveolar anormal y una alteración de la alveolarización. Los factores que desregulan la angiogénesis son comunes tanto a la ROP como a la DBP (219,222). Los resultados de nuestro estudio muestran que los días de intubación y el DBP 3 son factores de riesgo asociados a la ROP. Sin embargo, la DBP causa un retraso en el desarrollo vascular de la retina sin importar el tiempo de intubación.

Un trabajo realizado en Estados Unidos sugiere que el aumento de peso postnatal por sí solo predecía que la ROP tipo 1 requería tratamiento antes de las 32 semanas de EG con una sensibilidad del 90%. El aumento de peso postnatal permitía identificar a la mayoría de los prematuros afectados antes del cribado pertinente (223).

También se ha descrito que una adecuada ganancia de peso facilita el crecimiento y reduce la morbilidad. Esta teoría es consistente con nuestros resultados, porque cuanto mayor es el aumento de peso, menor es el riesgo de DBP y ROP (224). El aumento de peso a las 4-6 semanas de edad postnatal actúa como un factor protector de la ROP ya que permite una velocidad apropiada de vascularización de la retina.

CONCLUSIONES

1. El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la velocidad de vascularización retiniana en los distintos estadios de la ROP. En nuestra muestra, la velocidad de vascularización en el grupo No ROP fue de $0,74 \pm 0,26$ DD/semana, en el estadio 1 de ROP $0,59 \pm 0,20$ DD/semana, en el estadio 2 fue de $0,39 \pm 0,13$ DD/semana y en el estadio 3 de ROP de $0,35 \pm 0,17$ DD/semana. Nuestros resultados corroboran el hecho de que un estadio mayor de ROP está relacionado con una menor velocidad de vascularización.

2. Uno de los objetivos secundarios que planteamos fue establecer un punto de corte en la velocidad de vascularización retiniana que indicara un mayor o menor riesgo de ROP susceptible de tratamiento. Hemos encontrado que entre los pacientes que recibieron tratamiento, el 84,8% tuvo una velocidad de vascularización $<0,5$ DD/semana, mientras que el 15,2% restante fue $\geq 0,5$ DD/semana. La necesidad de tratamiento aumenta con el retraso de la velocidad de vascularización.

3. El conocer los factores de riesgo que influyen en el retraso de la velocidad de vascularización retiniana ($<0,5$ DD/semana), ha sido otro de los objetivos secundarios de este trabajo. Según los resultados de nuestra muestra, un aumento en la ganancia de peso a las 4-6 semanas del nacimiento se considera como factor protector sobre la velocidad de vascularización. Sin embargo, la DBP 3 y un mayor número de días de intubación actúan como factores de riesgo para el retraso del desarrollo vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadler T. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005; 135C:2-8.
2. Tawfik HA, Dutton J. Embryologic and Fetal Development of the Human Orbit. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018; 34(5):405-421.
3. Pérez-Llorca J. Desarrollo embrionario y fetal del ojo humano. *Arch Soc Oftal Hisp Am.* 1954; 9:985–1166.
4. Larsen W. *Embriología Humana.* 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2003.
5. Langman J. *Embriología médica.* 8ª ed. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2002.
6. Carlson B. *Embriología humana y biología del desarrollo.* 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
7. Moore KL, Persaud T. *Embriología Clínica.* 6ª ed. México: McGraw-Hill Internacional.; 1999.
8. Boyd S. La retina normal. En: Boyd S, Cortez R, Sabates N, editor. *Enfermedades y cirugía vitreoretiniana: Jaypee Highlights Medical Publishers;* 2002. p. 1–10.
9. Pino RM, Essner E. Permeability of rat choriocapillaris to hemeproteins. Restriction of tracers by a fenestrated endothelium. *J Histochem Cytochem.* 1981;29(2):281–290.
10. Cioffi GA, Granstam E, Alm A. Circulación ocular. En: Kaufman P, Alm A, editor. *Fisiología del ojo: Elsevier;* 2004. p. 747–752.
11. Spencer WH. *Ophthalmic pathology: An Atlas and Textbook.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996.
12. Rouvière M, Delmas A. *Anatomía Humana.* 11ª ed. Barcelona: Masson E; 2005.
13. Anand-Apte B, Hollyfield JG. *Developmental Anatomy of the Retinal and*

- Choroidal Vasculature. In: Besharse J, Bok D, eds. Encyclopedia of the eye. London: Academic Press, Elsevier Books; 2010. p. 9–15.
14. Oyster CW. The Human Eye: Structure and Function. Sunderland: Sinauer Associates, editor; 1999.
 15. Olver JM. Functional anatomy of the choroidal circulation: Methyl methacrylate casting of human choroid. *Eye*. 1990;4(2):262–272.
 16. Harris A, Jonescu-Cuypers C, Kagemann L, Ciulla KG TA. Ocular Vascular Anatomy. *Harris A*. 2003;1:1–19.
 17. Anderson D. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999;1(43):5–9.
 18. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2007; 292(3):1209–1224.
 19. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317–321.
 20. Mancardi D, Varetto G, Bucci E, Maniero F, Guiot C. Fractal parameters and vascular networks: facts & artifacts. *Theor Biol Med Model*. 2008;17(5):12.
 21. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M et al. 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 study. *Pediatrics*. 2005;116(1):15–23.
 22. Terry T. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1942;25:203–204.
 23. Terry T. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262–284.

24. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1951;34(9):1249–1259.
25. Kinsey VE, Hemphill F. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1955;59(1):15–24.
26. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48–50.
27. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick A. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics.* 1990;86(3):405–412.
28. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-1134.
29. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP. An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:906-912.
30. Phelps D. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics.* 1981;67(6):924–925.
31. Chen Y, Feng J, Li F, Yin H, Liang J, Li X. Analysis of changes in characteristics of severe retinopathy of prematurity patients after screening guidelines were issued in China. *Retina.* 2015;35(8):1674-1679.
32. Shennan AH, Bewley S. Why should preterm births be rising? *BMJ.* 2006;332(7547):924–925.
33. Richter GM, Sun G, Lee TC, Chan RVP, Flynn JT, Starren J, et al. Speed of Telemedicine vs Ophthalmoscopy for Retinopathy of Prematurity Diagnosis. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):136-142.
34. Quinn GE, Ying GS, Bell EF, Donohue PK, Morrison D, Tomlinson LA, et al. G-ROP Study Group. Incidence and Early Course of Retinopathy of Prematurity:

- Secondary Analysis of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(12):1383–1389.
35. Holmström G, Hellström A, Gränse L, Saric M, Sunnqvist B, Wallin A, et al. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol.* 2019. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314874.
 36. Shah PK, Prabhu V, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of Prematurity: Clinical Features, Classification, Natural History, Management and Outcome. *Indian Pediatr.* 2016;53(Suppl 2):118-122.
 37. Quinn GE, Barr C, Bremer D, Fellows R, Gong A, Hoffman R, et al. Changes In Course Of Retinopathy of Prematurity From 1986 To 2013: Comparison Of Three Studies in the United States. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1595–1600.
 38. Hellström A, Smith LE, Dammann, OM. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445–1457.
 39. Demir S, Yücel ÖE, Niyaz L, Karakuş G, Arıtürk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *J AAPOS.* 2015;19(1):12–15.
 40. Quiram PA, Capone A. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(3):228–234.
 41. Suelves AM, Shulman J. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye Brain.* 2016;8:37–43.
 42. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1966;62(3):412–435.
 43. Michaelson J. The mode of development of the vascular system of the retina with some observation on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1949;68:137–180.
 44. Cogan A. Development and senescence of the human retinal vasculature. *Trans*

- Ophthalmol Soc U K. 1963;83:465-489.
45. Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, Baxter L, Chu Y, Hasegawa T, et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(6):2020–2032.
 46. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularisation of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1217–1228.
 47. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):83–88.
 48. Oettgen P. Transcriptional regulation of vascular development. *Circ Res.* 2001;89(5):380–388.
 49. Hutcheson KA. Retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14(5):286–290.
 50. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):46-59.
 51. Luty GA, Chan-Ling T, Phelps DL, Adamis AP, Berns KI, Chan CK, et al. Proceedings of the Third International Symposium on Retinopathy of Prematurity: an update on ROP from the lab to the nursery. *Mol Vis.* 2006;12:532–580.
 52. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Postnatal serum insulin-like growth factor I and Retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017;37(5):867–872.
 53. Fowden A. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta.* 2003;24(8-9):803–812.
 54. Harnett ME, Penn J. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012; 367(26):2515–2526.
 55. Pierce EA, Foley ED, Smith L. Regulation of vascular endothelial growth factor

- by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1219–1228.
56. Toy BC, Schachar IH, Tan GS, Moshfeghi, D. Chronic Vascular Arrest as a Predictor of Bevacizumab Treatment Failure in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2166–2175.
 57. Chen J, Smith L. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133–140.
 58. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954;38(7):397–432.
 59. Penn JS, Tolman BL, Henry M. Oxygen-induced retinopathy in the rat: relationship of retinal nonperfusion to subsequent neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(9):3429–3435.
 60. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(1):101-111.
 61. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med.* 1995;1(10):1024-1028.
 62. Cogan DG, Kuwabara T. Accessory cells in vessels of the paranatal human retina. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(5):747–752.
 63. Gariano RF, Iruela-Arispe ML, Sage EH, Hendrickson A. Immunohistochemical characterization of developing and mature primate retinal blood vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(1):93–103.
 64. Gariano R. Special features of human retinal angiogenesis. *Eye (Lond).* 2010;24(3):401-407.
 65. West H, Richardson WD, Fruttiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes.

- Development. 2005;132(8):1855–1862.
66. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):469–473.
 67. Ali AA, Gomaa NAS, Awadein A, et al. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr.* 2017;106(12):1919-1927.
 68. Allvin K, Hellstrom A, Dahlgren J, Andersson-Gronlund M. Birth weight is the most important predictor of abnormal retinal vascularisation in moderately preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):594–600.
 69. Chen YH, Lien RI, Tsai S, Chang CJ, Lai CC, Chao AN, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: two-year outcomes of a prospective study. *Retina.* 2015;35(1):141–148.
 70. Terry T. Ocular maldevelopment in extremely premature infants: Retrolental fibroplasia: VI. General consideration. *JAMA.* 1945;128(8):582–585.
 71. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1993;100(2):230–237.
 72. Good W. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233-248.
 73. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc.* 1954;155(3):223-226.
 74. Patz A, Hoeck LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol.* 1952;35(9):1248-1253.
 75. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang M. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Surv*

- Ophthalmol. 2018;63(5):618–637.
76. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Effect of oxygen weaning in retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol.* 1954;53(4):514-518.
 77. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) and oxygen. I. Clinical study. II. Further observations on the disease. *Am J Ophthalmol.* 1954;37(1):78-86.
 78. Group S-RMS. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105(2):295-310.
 79. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003482.
 80. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 2003;111(2):339-345.
 81. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W, NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr.* 2011;11:6.
 82. Gagliardi L, Rusconi F, Da-Fre M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res.* 2013;73(6):794-801.
 83. Martinez-Cruz CF, Salgado-Valladares M, Poblano A, Trinidad-Perez M. Risk factors associated with retinopathy of prematurity and visual alterations in infants with extremely low birth weight. *Rev Invest Clin.* 2012;64(2):136-143.
 84. Fortes-Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PG, Silveira RC, Procianoy RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2011;158(3):372-376.

85. Huang HC, Yang HI, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS, Tsou KI, et al. Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Very-Low- Birth-Weight Infants: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143248.
86. Zhu T, Zhang L, Zhao F, Qu Y, Mu D. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175374.
87. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obs Gynecol*. 2005;105(5 pt 1):983–990.
88. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. 2006;23(5):325-328.
89. Pons M, Marin-Castano ME. Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3842-3853.
90. Spiegler J, Jensen R, Segerer H, Ehlers S, Kühn T, Jenke A, et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2013;217(6):215–219.
91. Barker L, Bunce C, Husain S, Adams GG. Is artificial reproductive technology a risk factor for retinopathy of prematurity independent of the generation of multiple births? *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(2):174-178.
92. Chan RV, Yonekawa Y, Morrison M, Sun G, Wong RK, Perlman JM. Association between assisted reproductive technology and advanced retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1385–1390.
93. Funnell CL, Dabbs T. Assisted conception and retinopathy of prematurity: 8-year follow-up study. *Eye (Lond)*. 2007;21(3):383-386.
94. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum*

- Reprod. 2000;15(8):1856–1864.
95. Yang MB, Donovan EF, Wagge J. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(3):253–261.
 96. Woo SJ, Park KH, Lee SY, Ahn J, Park KH, Oh KJ, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal factors and retinopathy of prematurity: a gestational age-matched case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3434–3439.
 97. Ke XY, Ju RH, Zhang JQ, Chen H, Wei EX, Chen XH. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in premature infants: a single-center study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011;31(12):1963–1967.
 98. American Academy of Pediatrics committee on fetus and newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists committee on Obstetric practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819–822.
 99. Greenough A, Murthy V, Milner A. Respiratory disorders in the newborn. In: Wilmott R, Boat T, Bush A, Chernick V, Deterding R, Ratjen F, editors. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 358–385.
 100. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(1):15–17.
 101. Niranjana HS, Bharath-Kumar-Reddy KR, Benakappa N, Murthy K, Shivananda S, Veeranna V. Role of Hematological Parameters in Predicting Retinopathy of Prematurity (ROP) in Preterm Neonates. *Indian J Pediatr*. 2013;80(9):726–730.
 102. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydin N, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49:21–25.
 103. Senthil MP, Salowi MA, Bujang MA, Kueh A, Siew CM, Sumugam K, et al.

- Risk Factors and Prediction Models for Retinopathy of Prematurity. *Malays J Med Sci.* 2015;22(5):57-63.
104. Giannantonio C, Papacci P, Cota F, Vento G, Tesfagabir MG, Purcaro V, et al. Analysis of risk factors for progression to treatment- requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(5):471-477.
 105. Ying GS, Quinn GE, Wade K, Repka MX, Baumritter A, Daniel E, e-ROP Cooperative Group. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):304-311.
 106. Ni YQ, Huang X, Xue K, Yu J, Ruan L, Shan H et al. Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):3165-3170.
 107. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34(2):169-178.
 108. Niwald A, Piotrowski A, Grałek M. Analysis of some of the possible neonatal risk factors of development of retinopathy of prematurity. *Klin oczna.* 2008;110(1-3):31-34.
 109. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1333-1346.
 110. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:623-661.
 111. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of

- bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-1360.
112. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729.
 113. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001;21(1):21-26.
 114. Allegaert K, de-Coen K, Devlieger H, EpiBel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):239–242.
 115. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(1):15-16.
 116. Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:831–837.
 117. Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol*. 1998;13(6):261-264.
 118. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):1132–1143.
 119. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
 120. Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010;99(7):975-977.
 121. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2000;4(6):343–347.

122. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64325.
123. Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, Ewalds U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res*. 2005;57(4):605-610.
124. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, Solans-Pérez-Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and Environmental Influences on Retinopathy of Prematurity. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:76415.
125. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991–999.
126. Kushner BJ, Essner D, Cohen IJ, Flynn J. Retrolental fibroplasia. II. Pathologic correlation. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(1):29–38.
127. Liu T, Tomlinson LA, Ying GS, Yang MB, Binenbaum G, G-ROP Study Group. Treatment of non-type 1 retinopathy of prematurity in the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) study. *J AAPOS*. 2019;23(6):332.e1-332.e6.
128. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, Lee JH, Kim KS, Youn YA, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):924-930.
129. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219934.
130. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy: status at 1 year. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(7):903– 912.

131. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):645-649.
132. Patz A. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(7):905.
133. Coats DK. Retinopathy of prematurity: involution, factors predisposing to retinal detachment, and expected utility of preemptive surgical reintervention. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:281-312.
134. Hutchinson AK, Melia M, Yang MB, VanderVeen DK, Wilson LB, Lambert S. Clinical models and algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2016;123(4):804-816.
135. Hellström A, Hård, AL. Screening and novel therapies for retinopathy of prematurity - A review. *Early Hum Dev.* 2019;138:104846.
136. Mora JS, Waite C, Gilbert CE, Breidenstein B, Sloper JJ. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(1):9-13.
137. Binenbaum G, Ying GS, Quinn G, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. Premature Infants in Need of Transfusion Study Group. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* 127(3):e607-14.
138. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Huang J, Dreiseitl S, Antigua J, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(12):1560-1565.
139. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA, Cerda A, Sillau S, Palestine A, et al. The Colorado-retinopathy of prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. *J AAPOS.* 2016;20(1):19-24.
140. McCauley K, Chundu A, Song H, High R, Suh D. Implementation of a clinical prediction model using daily postnatal weight gain, birth weight, and gestational

- age to risk stratify ROP. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(5):326-334.
141. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Pediatrics*. 1988;81(5):697-706.
 142. A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1997; 104: 888-889.
 143. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-195.
 144. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018; 142(6): e20183061.
 145. Melia BM. Time to Consider Adoption of New Retinopathy of Prematurity Screening Guidelines in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2019. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4622.
 146. Binenbaum G, Bell EF, Donohue P, Quinn G, Shaffer J, Tomlinson LA, et al. G-ROP Study Group. Development of Modified Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity: Primary Results From the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study. *JAMA Ophthalmol*. 136(9):1034–1040.
 147. Ferrer-Novella C, González-Viejo I, Pueyo-Royo V, Martínez-Fernández R, Galdós-Iztueta M, Peralta-Calvo J, et al. Screening program for retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(5):184–188.
 148. Mills MD. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1276–1281.

149. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised Indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the Early Treatment for retinopathy of prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1684-1696.
150. Ferrer-Novella C, González-Viejo I, Pueyo-Royo V, Martínez-Fernández R, Galdós-Iztueta M, Peralta-Calvo J, et al. Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(6):231-236.
151. Mousel DK. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 1985;92(3):375-378.
152. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Weinberger D, Shohat M, Kremer I, Krikler R, et al. Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1986;93(11):1423-1428.
153. Simpson JL, Melia M, Yang MB, Buffenn AN, Chiang MF, Lambert SR. Current Role of Cryotherapy in Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2012;119(4):873-877.
154. Willems L, Alleagert K, Casteels I. Prospective assessment of systemic side effects of topical ophthalmic drug administration for screening for retinopathy of prematurity. *Paed Perin Drug Ther.* 2006;7(3):121-122.
155. Allegaert K, Van de Velde M, Casteels I, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H. Cryotherapy for threshold retinopathy: perioperative management in a single center. *Am J Perinatol.* 2003;20(5):219-226.
156. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol.* 2001;19(8):1110-1118.
157. Promelle V, Milazzo S. Retinopathy of prematurity. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(5):430-437.
158. Hubbard GB 3rd. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin*

- Ophthalmol. 2008;19(5):384-390.
159. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr.* 2017;84(12):930-936.
 160. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(2):228-236.
 161. Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(4):615-617.
 162. Dikci S, Demirel S, Fırat PG, Yılmaz T, Ceylan OM, Bağ HGG. Comparison of Nd:YAG laser (532 nm green) vs diode laser (810 nm) photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity: an evaluation in terms of complications. *Lasers Med Sci.* 2019. doi: 10.1007/s10103-019-02918-x.
 163. Salgado CM, Celik Y, VanderVeen D. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(1):6-9.e2.
 164. Ali SF, Edmond JC, Suelflow JR, Coats, DK, Yen K. Band keratopathy in children previously treated with diode laser for type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2019;23(4):232-234.
 165. Emami S, Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Laser Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Decade since ETROP. *Ophthalmology.* 2019;126(4):639-641.
 166. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):159–164.
 167. Stone J, Itin A, Alon T, Pe'er J, Gnessin H, Chan-Ling T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci.* 1995;15(7 Pt 1):4738–4747.
 168. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE

- et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38(3):233-237.
169. 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(6):831–838.
 170. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert S. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124(5):619-633.
 171. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615.
 172. Hartnett ME, Toth CA. Experimental Evidence Behind Clinical Trial Outcomes in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(4):228-234.
 173. Alba LE, Zaldua RA, Masini R. Off-label use of intravitreal Bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(2):81-86.
 174. Hartnett M. Discovering Mechanisms in the Changing and Diverse Pathology of Retinopathy of Prematurity: The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(5):1286-1297.
 175. Schechet SA, Rodriguez SH, Shapiro MJ, Blair MP. Reply to comment on: “Advantages of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity”. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019;9(2):136-137.
 176. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn G. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F170-174.
 177. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature

- infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):21-24.
178. Chen X, Zhou L, Zhang Q, Xu Y, Zhao P, Xia H. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels before and after Intravitreal Ranibizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmol*. 2019;2019:2985161.
179. Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair M. Very Late Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Monotherapy With Intravitreal Bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2016;47(3):280-283.
180. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000–1006.
181. Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: Report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2212-2219.
182. Warren CC, Young JB, Goldberg MR, Connor TB, Kassem IS, Costakos D. Findings in Persistent Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2018;49(7):497-503.
183. Jin E, Yin H, Gui Y, Chen J, Zhang J, Liang J et al. Fluorescein Angiographic Findings of Peripheral Retinal Vasculature after Intravitreal Conbercept versus Ranibizumab for Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmol*. 2019;3935945.
184. Zhao J, Wu Z, Lam W, Yang M, Chen L, Zheng L, et al. Comparison of OCT angiography in children with a history of intravitreal injection of ranibizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2020. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315520.
185. Padhi TR, Das T, Rath S, Pradhan L, Sutar S, Panda K, et al. Serial evaluation of retinal vascular changes in infants treated with intravitreal bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity in zone I. *Eye*. 2016;30(3):392-399.
186. Bhende P, Gopal L, Sharma T, Verma A, Biswas RK. Functional and anatomical

- outcomes after primary lens-sparing pars plana vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):267–271.
187. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Tawansy K. Anatomical and visual outcomes of stage 4 and 5 ROP. *Eye (Lond)*. 2009;23(1):176–180.
 188. Hamad A, Moinuddin O, Blair MP, Schechet SA, Shapiro MJ, Quiram P, et al. Late-Onset Retinal Findings and Complications in Untreated Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retin*. 2019. doi: 10.1016/j.oret.2019.12.015
 189. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, et al. Vascular Abnormalities in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Detected by Fluorescein Angiography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1377–1382.
 190. Good W. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-248.
 191. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5): 454-481.
 192. Garcia-Serrano JL, Ramirez-Garcia MC, Piñar-Molina R. Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(4):191-198.
 193. Neffendorf JE, Mota MP, Xue K, Hildebrand GD. Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25(3):249-253.
 194. Pivodic A, Hård AL, Löfqvist C, Smith LEH, Wu C, Bründer M. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics. *JAMA Ophthalmol*. 2019;7:1-9.
 195. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone

- II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):507-512.
196. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Does Bevacizumab alter vascularization potential in retinopathy of prematurity? *Ophthalmology*. 2016;123(9):2042-2043.
 197. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang A. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845-1855.
 198. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC et al. Influence of fluorescein angiography on the diagnosis and management of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1601-1608.
 199. Lepore D, Molle F, Pagliara MM, Baldascino A, Angora C, Sammartino M, et al. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2011;118(1):168-175.
 200. Weaver DT. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(5):425-431.
 201. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):143-154.
 202. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):2-20.
 203. Bizzarro M, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-1863.
 204. Ortega-Molina JM, Solans-Perez de Larraya A, Salgado-Miranda A, Jerez-Calero A, Uberos-Fernandez J, Gonzalez Ramirez AR, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity associated with delayed retinal vascular development. *Iran J Pediatr*. 2017;27(4):e7642.
 205. Ngo MH, Borowska-Fielding J, Heathcote G, Nejat S, Kelly ME, McMaster CR et al. Fzd4 Haploinsufficiency Delays Retinal Revascularization in the Mouse Model of Oxygen Induced Retinopathy. *PLoS One*. 2016;11(8):e0158320.

206. Laws DE, Haslett R, O'Brien C, Clark D. Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 1994;8(4):427-430.
207. Blair MP, Shapiro MJ, Hartnett M. Fluorescein angiography to estimate normal peripheral retinal nonperfusion in children. *J AAPOS*. 2012;16(3):234-237.
208. Gariano RF, Iruela-Arispe ML, Hendrickson AE. Vascular development in primate retina: comparison of lamellar plexus formation in monkey and human. *Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(9):3442-3455.
209. Ahmad M, Patnaik J, Thevarajah T, Cathcart J, Jung J, Singh J, et al. Delayed resolution of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2019;23(2):90.e1-90.e6.
210. Solans-Pérez-de Larraya AM, Ortega-Molina JM, Fernández JU, Escudero-Gómez J, Salgado-Miranda AD, Chaves-Samaniego MJ, et al. Retinal vascular speed <0.5 disc diameter per week as an early sign of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(4):441-445.
211. Anaya-Alaminos R, García-Serrano JL, Cantero-Hinojosa J. Prenatal and postnatal factors increase risk of severe ROP. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(6):635-636.
212. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer D, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628-1640.
213. Chan H, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Delyfer MN, Touboul D, Coste V, et al. Screening for retinopathy of prematurity by telemedicine in a tertiary level neonatal intensive care unit in France: Review of a six-year period. *J Fr Ophthalmol*. 2018;41(10):926-932.
214. Leng Y, Huang W, Ren G, Cai C, Tan Q, Liang Y, et al. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):301.
215. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N et al.

- Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology*. 2011;100(4):343-353.
216. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(2):204-207.
 217. Guven S, Bozdog S, Saner H, Cetinkaya M, Yazar AS, Erguven M. Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(4):396-401.
 218. Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KC, O'Shea T, et al. ELGAN study investigators. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr*. 2010;99(12):1795-1800.
 219. Reiterer F, Scheuchenegger A, Resch B, Maurer-Fellbaum U, Avian A, Urlesberger B. Bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: Outcome up to preschool age, in a single center of Austria. *Pediatr Int*. 2019;61(4):381-387.
 220. Podraza W, Michalczyk B, Jezierska K, Domek H, Kordek A, Łoniewska B et al. Correlation of Retinopathy of Prematurity with Bronchopulmonary Dysplasia. *Open Med (Wars)*. 2018;13:67-73.
 221. Shukla A, Sonnie C, Worley S, Sharma A, Howard D, Moore J, et al. Comparison of Biphasic vs Static Oxygen Saturation Targets Among Infants With Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):417-423.
 222. Stark A, Dammann C, Nielsen HC, Volpe M. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:125.
 223. Biniwale M, Weiner A, Sardesai S, Cayabyab R, Barton L, Ramanathan R. Early postnatal weight gain as a predictor for the development of retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):429-433.
 224. Klevebro S, Westin V, Stoltz-Sjöström E, Norman M, Domellöf M, Edstedt-

Bonamy A, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1289-1295.