



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología y Medicina Física. Oftalmología y  
Otorrinolaringología.

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE  
RIESGO CLÍNICOS EN LA  
RETINOPATÍA DEL PREMATURO.  
ESTUDIO EVOLUTIVO.**

Doctorando:

D<sup>a</sup> Cristina Gómez Cabrera

Director:

Dr. D. José García Campos

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Cristina Gómez Cabrera

 <http://orcid.org/0000-0001-9300-4729>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Departamento de Radiología y  
Medicina Física. Oftalmología y  
Otorrinolaringología.**

Prof. Dr. D. José Manuel García Campos, Catedrático de Universidad, adscrito al departamento de Radiología y Medicina Física. Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Málaga.

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup>. Cristina Gómez Cabrera, licenciada en Medicina por la Universidad de Málaga, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Análisis de los factores de riesgo clínicos en la retinopatía del prematuro. Estudio evolutivo” y por creer que reúne las condiciones necesarias, lo autorizo para que presente dicho trabajo como Tesis, para obtener el grado de Doctor.

Y para que así conste, expido el presente documento en Málaga, a 3 de diciembre de 2016

**Prof. Dr D. José Manuel García Campos**





# Agradecimientos

Al Doctor García Campos, por sus conocimientos y su dedicación al dirigir y guiarme en este trabajo.

A la Doctora Francisca Rius, por su ayuda en el análisis estadístico.

A Julia, Marisa, Fátima y Guille, por sus enseñanzas y contagiarme su ilusión por la oftalmología infantil.

A las dos María José, por su colaboración en la recogida de datos.

A Natalia, por animarme a seguir con este proyecto.

Al Doctor García Serrano, por su ayuda y disponibilidad.

Y a mis padres y mi hermano, por animarme y aconsejarme.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	13
1.1. RECUERDO HISTÓRICO .....	15
1.2. FISIOPATOLOGÍA .....	17
1.2.1. Vascularización retiniana normal .....	17
1.2.2. Vascularización retiniana en la ROP.....	18
1.2.3. El papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).....	19
1.2.4. El papel del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) .....	21
1.2.5. Otros factores de crecimiento .....	22
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	23
1.4. FACTORES DE RIESGO .....	24
1.4.1. Edad gestacional y peso al nacer .....	24
1.4.2. Oxígeno.....	24
1.4.2.1. Ensayos clínicos .....	25
1.4.2.2. Papel del oxígeno en la fisiopatología de la ROP .....	30
1.4.2.3. Estrategias de control .....	32
1.4.3. Otros factores de riesgo .....	33
1.4.3.1. Inflamación e infecciones: corioamnionitis .....	33
1.4.3.2. Fármacos vasoactivos .....	34
1.4.3.3. Iluminación retiniana .....	35
1.4.3.4. Corticoides .....	35
1.4.3.5. Ganancia ponderal/IGF-1.....	36
1.4.3.6. Hiperglucemia .....	36
1.4.3.7. Predisposición genética .....	37
1.5. CLASIFICACIÓN .....	38
1.5.1. Localización .....	38
1.5.2. Extensión .....	39
1.5.3. Estadio .....	39
1.6. DIAGNÓSTICO .....	44
1.6.1. Protocolo de cribado en España .....	44
Edad .....	45
Gestacional.....	45
1.6.2. Otros protocolos de cribado .....	47

1.6.2.1.	Estados Unidos .....	47
1.6.2.2.	Reino Unido .....	47
1.6.2.3.	Canadá .....	48
1.6.2.4.	Países menos desarrollados.....	48
1.6.3.	Nuevas estrategias de cribado.....	49
1.6.3.1.	Algoritmo WINROP (Weight, Insuline-like growth factor 1, Neonatal, Retinopathy of Prematurity) .....	49
1.6.3.2.	ROPScOre .....	50
1.6.3.3.	PINT ROP: Premature Infants in Nedd of Transfusion Retinopathy of Prematurity Model .....	51
1.6.3.4.	CHOP ROP: Chidren`s Hospital of Philadelphia Retinopathy Of Prematurity Model .....	51
1.6.3.5.	NEDROP: Netherlands Retinopathy of Prematurity Study Model ...	51
1.6.3.6.	CO-ROP: The Colorado Retinopathy of Prematurity model .....	52
1.6.4.	Consecuencias de la exploración oftalmológica.....	53
1.6.5.	Telemedicina.....	53
1.6.6.	Pruebas complementarias.....	56
1.6.6.1.	Tomografía óptica de coherencia (OCT).....	56
1.6.6.2.	Angiografía fluoresceínica (AFG).....	58
1.7.	TRATAMIENTO.....	59
1.7.1.	Criterios de tratamiento .....	59
1.7.2.	Opciones de tratamiento .....	59
1.7.2.1.	Crioterapia .....	60
1.7.2.2.	Fotocoagulación láser.....	60
1.7.2.3.	Fármacos antiangiogénicos .....	63
1.7.2.4.	Cirugía .....	70
1.8.	COMPLICACIONES Y SECUELAS VISUALES .....	70
1.8.1.	Secuelas estructurales: cambios anatómicos .....	70
1.8.1.1.	Mácula y CFNR.....	70
1.8.1.2.	Retina periférica.....	71
1.8.2.	Reactivación o recurrencia de la ROP .....	71
1.8.3.	Isquemia del segmento anterior .....	71
1.8.4.	Defectos refractivos.....	72
1.8.5.	Estrabismo .....	73
1.8.6.	Catarata .....	73
1.8.7.	Glaucoma.....	74

1.8.8.	Disfunción visual cerebral (CVI) .....	75
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>79</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>85</b>
3.1.	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO .....	87
3.2.	MATERIAL: sujetos de estudio.....	87
3.3.	MÉTODO.....	88
3.3.1.	Recogida de datos .....	88
3.3.2.	Exploraciones oftalmológicas: Evaluación de la retinopatía del prematuro.....	93
3.3.3.	Validación del algoritmo WINROP .....	96
3.3.4.	Análisis estadístico.....	98
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>103</b>
4.1.	Análisis descriptivo .....	106
4.1.1.	Variables cuantitativas .....	106
4.1.2.	Variables cualitativas.....	120
4.2.	Análisis inferencial por estadio .....	128
4.2.1.	Variables cuantitativas .....	128
4.2.2.	Variables cualitativas.....	140
4.3.	Análisis inferencial dicotomizado.....	145
4.3.1.	Edad gestacional.....	145
4.3.2.	Peso al nacer .....	147
4.3.3.	Oxigenoterapia.....	148
4.3.4.	Ganancia ponderal (mes).....	150
4.4.	Validación del algoritmo WINROP.....	153
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>159</b>
5.1.	Caracterización de la muestra .....	161
5.2.	Estudio de la ROP .....	165
5.3.	Validación del algoritmo WINROP.....	176
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>181</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>185</b>







# 1. INTRODUCCIÓN



La retinopatía del prematuro (ROP) es la denominación actual de la patología retiniana clásicamente conocida como “fibroplasia retrolental” (1, 2).

Se trata de una vitreorretinopatía proliferativa que afecta a los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer y que, a menudo, han estado expuestos a elevadas concentraciones de oxígeno (3).

## **1.1. RECUERDO HISTÓRICO**

Theodore L. Terry describió por primera vez en el año 1942 esta patología en los niños prematuros (4). En la actualidad, utilizar este término no es correcto pues la mayoría de los casos de ROP no progresan hasta los estadios finales tal y como ocurría antiguamente.

A lo largo de la historia, se han producido dos “epidemias” de ROP. La primera durante los años 40 y 50 debido al uso incontrolado del oxígeno suplementario. La segunda, desde los años 80 hasta ahora, debido a los avances en los cuidados neonatales.

La relación del uso incontrolado de elevadas concentraciones de oxígeno suplementario en los recién nacidos prematuros durante los años 40 y 50 con la elevada incidencia de ROP (5, 6), hizo que se estableciera como medida preventiva la restricción del oxígeno en estos pacientes. Dicha medida, redujo la incidencia de ROP, pero aumentó la morbilidad (por daño cerebral y pulmonar) y mortalidad.

Posteriormente, se han ido conociendo otros muchos factores implicados en este proceso y por ello, en la actualidad se considera a la ROP como una patología de origen multifactorial.

La Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (International Classification of Retinopathy Of Prematurity: ICROP) (7) supuso la unificación terminológica para el correcto diagnóstico de los distintos estadios de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, destacan tres estudios. En primer lugar, el estudio **CRYO-ROP** (Cryotherapy for Retinopathy Of Prematurity) (8) en el que se establecieron los beneficios del tratamiento con crioterapia transescleral para evitar los estadios avanzados de ROP y, por tanto, la ceguera (8, 9). El estudio **ETROP** (Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity) (10) que estableció el tratamiento con fotocoagulación láser el cual se considera el tratamiento “gold standard” para la ROP (11, 12). Por último, el estudio **BEAT-ROP** (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP) (13) que mostró el beneficio de bevacizumab intravítreo para los casos de ROP más posterior.

	Criterios	Tratamiento	Resultados
<b>CRYO-ROP</b>	<1251g	Crioterapia vs observación	Crioterapia
<b>ETROP</b>	<1251g y ROP preumbral	Láser precoz (ROP preumbral) vs convencional (ROP umbral)	Láser precoz
<b>BEAT-ROP</b>	<1500g, <30 semanas y ROP 3+ en I o II	Bevacizumab vs láser	Bebacizumab

*Tabla 1. Resumen principales ensayos clínicos multicéntricos para el tratamiento de la ROP.*

## 1.2. FISIOPATOLOGÍA

Los vasos retinianos inician su desarrollo en la 16ª semana de gestación y crecen hacia la periferia de forma centrífuga desde la papila óptica. La periferia nasal no la alcanzan hasta el octavo mes de gestación y a la periferia temporal no llegan hasta un mes después del parto (14).

En los recién nacidos prematuros, la retina al nacer está vascularizada de forma incompleta y, en el límite entre la retina madura e inmadura, pueden desarrollarse neovascularización patológica y proliferación de tejido fibrovascular que podría provocar tracción vitreoretiniana y desprendimiento de retina.

La ROP es, por tanto, una enfermedad vasoproliferativa que afecta a niños prematuros como resultado de una angiogénesis patológica en el borde de avance de los vasos retinianos en desarrollo.

### 1.2.1. Vascularización retiniana normal (15)

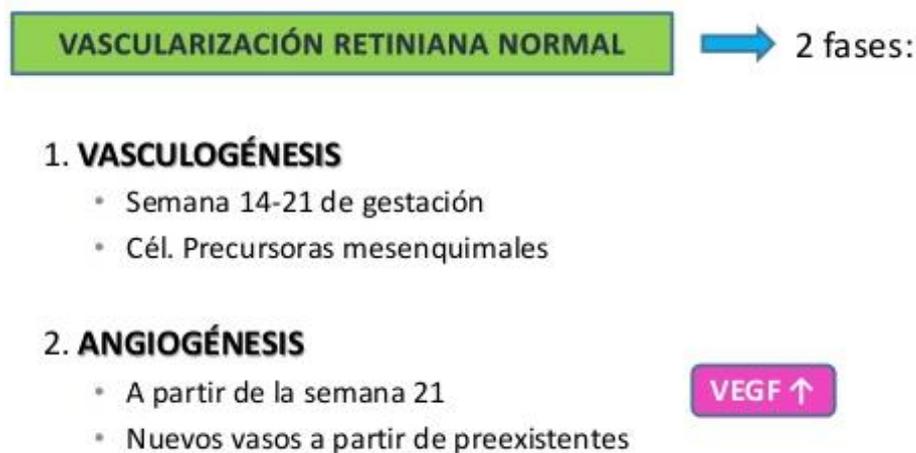
El desarrollo normal de los vasos retinianos se lleva a cabo en dos fases: vasculogénesis y angiogénesis (15, 16).

La vasculogénesis se desarrolla desde la semana 14 a la 21 de gestación y, en ella, se forman vasos “de novo” en la retina superficial a partir de las células precursoras mesenquimales de la arteria hialoidea. Estos primeros vasos crecen desde el nervio óptico y migran anteriormente hacia la retina periférica (17, 18). Alrededor de la semana 20 de edad gestacional, se pueden detectar eritrocitos en estos vasos. Los precursores de los astrocitos retinianos también participan en esta primera fase y migran desde el nervio óptico hacia la retina periférica. La función de estas células es envolver los vasos y así contribuir a la formación de la barrera hemato-retiniana (19).

La segunda fase, llamada de angiogénesis comienza a partir de la semana 21 de gestación y se caracteriza por la formación de nuevos vasos a partir de la ramificación de los preexistentes. Esta fase es responsable de la

vascularización de la periferia de la retina interna, la vascularización completa de la retina externa y la zona perifoveal (15).

En la primera fase de vasculogénesis, no es necesario el estímulo del factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) puesto que la hipoxia de la retina en desarrollo se suple con el aporte que recibe desde la circulación coroidea (15, 20). En cambio, en la fase de angiogénesis, aumenta la demanda metabólica y se activa la liberación del VEGF (en primer lugar, por los astrocitos y células de Muller) el cual provoca la estimulación de la angiogénesis en las células endoteliales. El VEGF es el factor de crecimiento más importante en esta fase, pero no es el único, también participan entre otros el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (Insulin-like Growth Factor-1: IGF-1), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (basic Fibroblastic Growth Factor: b-FGF) y el factor de crecimiento transformador  $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor: TGF- $\beta$ 1) (21).



*Figura 1. Esquema de las fases de vascularización retiniana en condiciones normales.*

### 1.2.2. Vascularización retiniana en la ROP

Al nacer de forma prematura, la producción del VEGF está hiporregulada por la hiperoxia relativa (pasa de una situación de hipoxia intrauterina a la

hiperoxia extrauterina) y esto detiene la migración de los vasos al inhibir la actividad del VEGF (15, 17). Posteriormente, la mayor demanda metabólica del ojo en crecimiento hace que se produzca VEGF de forma excesiva y esto da lugar a las complicaciones neovasculares de la ROP (3, 22).

Concretamente, la vascularización patológica de la ROP también tiene lugar en dos fases: vaso-obliterativa (de vasoconstricción o de hiperoxia) y vasoproliferativa (o de hipoxia) (3, 23).

En la primera fase, la hiperoxia relativa respecto al útero interrumpe la vascularización fisiológica (la fase de angiogénesis se detiene). La hipoxia posterior debida a la inmadurez pulmonar y la demanda metabólica de la retina funcionante en desarrollo estimula la secreción de factores angiogénicos los cuales llevan a la vasoproliferación patológica (22).



*Figura 2. Esquema de las fases de vascularización retiniana en la ROP*

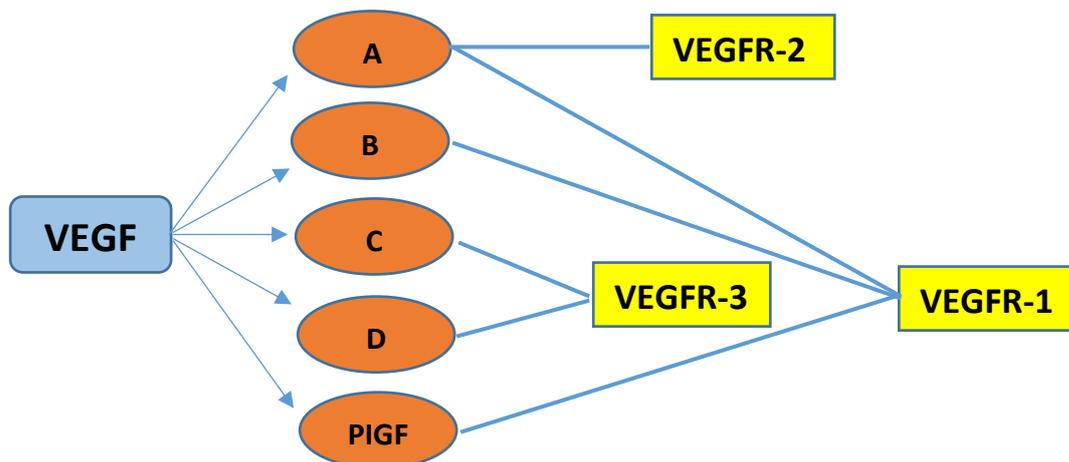
### 1.2.3. El papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

El VEGF fue descubierto como factor angiogénico en 1989 y posteriormente fue relacionado con la neovascularización retiniana (24).

La familia del VEGF está formada por 5 glucoproteínas: VEGF A, B, C, D y el factor de crecimiento placentario (PIGF). El VEGF-A es el que juega un papel más importante, está codificado por un solo gen pero existen distintas isoformas todas ellas activas, pero con distinta afinidad (25).

Todas las glucoproteínas de la familia del VEGF se unen y estimulan a receptores tirosina quinasa de la superficie celular (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor: VEGFR): VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. El VEGFR-1 y 2 se expresan ambos en las células endoteliales y son activados por el VEGF-A, pero el VEGFR-1 se activa de forma débil a pesar de tener gran afinidad por el VEGF-A y, por ello, se considera que los efectos del VEGF-A en el endotelio vascular se deben principalmente a la activación del VEGFR-2 (25).

El VEGF-B y el PIGF se unen y activan sólo al VEGFR-1, no son imprescindibles para el desarrollo normal vascular, pero están implicados en la remodelación vascular patológica. El VEGF-C y D, se unen y activan al VEGFR-3 el cual se localiza en las células endoteliales linfáticas y regula así la linfangiogénesis (25).



*Figura 3. Esquema de las glucoproteínas de la familia VEGF y la activación de sus receptores. El VEGFR-1 y VEGFR-2 promueven la angiogénesis. El VEGFR-3 promueve la linfangiogénesis.*

La actividad del VEGF es fundamental en las células vasculares endoteliales, pero también en otros tipos celulares como las células gliales, células del epitelio pigmentario retiniano (EPR), células ganglionares, los macrófagos, las neuronas y las células epiteliales renales. Así el VEGF participa en el desarrollo de los vasos retinianos y también en el desarrollo de otros órganos como riñón, pulmón y sistema nervioso central (26-28).

En el desarrollo de la ROP, el VEGF juega un papel fundamental en ambas fases. En la retina normal en desarrollo, el VEGF es liberado en respuesta a la demanda de oxígeno por el tejido neural, estimulando así el desarrollo de los vasos sanguíneos desde el nervio óptico hacia la periferia. En el nacimiento prematuro, la elevada concentración de oxígeno comparada con el ambiente hipóxico intrauterino suprime la actividad del VEGF (fase vaso-obliterativa). Posteriormente, la demanda metabólica del ojo en crecimiento lleva a la hipoxia y el estrés oxidativo que activan al VEGF de forma excesiva y provocan el crecimiento anormal de los vasos desde la retina hacia el vítreo, acompañados de tejido fibrovascular (fase vaso-proliferativa) (22) (29, 30).

#### **1.2.4. El papel del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1)**

Durante la gestación el feto recibe el aporte de IGF-1 desde la placenta y dicho aporte se ve interrumpido al nacer de forma prematura (22).

Los efectos del IGF-1 son mediados por su receptor IGF-1R. Cuando se activa dicho receptor, se estimula el crecimiento celular y la diferenciación del tejido vascular. Por tanto, este factor participa en el crecimiento y en la vascularización retiniana al permitir la actividad de la hormona del crecimiento (growth hormone: GH) y del VEGF respectivamente (31)

Su papel en el proceso de angiogénesis es esencial pues para que el desarrollo vascular normal se lleve a cabo mediado por el VEGF, éste necesita que haya suficientes niveles de IGF-1 para activarse (21, 22). Al nacer de

forma prematura, cesa el aporte de IGF-1 de la placenta y la actividad del VEGF se ve disminuida por lo que el desarrollo normal vascular retiniano se interrumpe y el VEGF se acumula en el vítreo. Posteriormente, el prematuro empieza a producir IGF-1 de forma endógena y sus niveles aumentan activando el VEGF acumulado e induciendo así la vasoproliferación retiniana que lleva al desarrollo de ROP (32)

### **1.2.5. Otros factores de crecimiento**

El factor de crecimiento de fibroblastos básico (b-FGF) se ha relacionado con la angiogénesis pues se ha observado que cuando se inactivan en ratones transgénicos los genes que codifican los receptores de este factor, se inhibe la angiogénesis retiniana. Por otro lado, los niveles de b-FGF se encuentran aumentados en muestras de vítreo extraídas de pacientes con retinopatía diabética proliferativa (33).

Otro factor es el factor de crecimiento transformador  $\beta 1$  (TGF-  $\beta 1$ ). La expresión del VEGF se ve disminuida si el TGF-  $\beta 1$  aumenta (su concentración suele elevarse entre la semana 36-40 y se cree relacionada con la proliferación fibrovascular) (34, 35)

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La ROP es una patología que afecta a los niños prematuros de todo el mundo. De forma global, se considera que al menos 50.000 niños evolucionan anualmente hacia la ceguera a causa de la ROP (36). Se trata, por tanto, de una causa importante de ceguera infantil.

Los avances en el campo de la Neonatología han aumentado la supervivencia de los recién nacidos prematuros y esto ha provocado un incremento en la incidencia de la patología propia de estos niños entre la que se encuentra la ROP (37, 38).

La incidencia de ROP ha ido pasando por distintas etapas, pero se considera como referencia la establecida por los principales ensayos clínicos multicéntricos norteamericanos: CRYO-ROP, LIGHT-ROP, ETROP (8, 10, 39). En ellos, la incidencia de cualquier estadio de ROP fue del 65-70% y la incidencia de ROP grave que precisó tratamiento para evitar la ceguera fue del 15-20% para la enfermedad preumbral y del 5% para la enfermedad umbral.

La incidencia global no es una medida tan fiable ya que la mayoría de los casos regresa sin secuelas visuales. En cambio, la ROP grave puede llevar a la ceguera si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz, por tanto, la ROP grave sería una medida más útil para estimar la magnitud de este problema de salud pública.

En los países en vías de desarrollo, la incidencia de ROP global y ROP grave es aún mayor y podemos encontrar casos de ROP incluso en niños con edad gestacional superior a 32 semanas y peso al nacer superior a 1500-2000 gramos (40, 41).

Hoy en día, a pesar de los criterios de cribado y los avances médicos y tecnológicos de los que disponemos, la incidencia de ROP va en aumento debido a la mayor supervivencia de estos pacientes ya que sobreviven cada vez más prematuros de menor edad gestacional y, por tanto, mayor riesgo de desarrollar ROP y estadios más graves de la misma (42-44).

## **1.4. FACTORES DE RIESGO**

### **1.4.1. Edad gestacional y peso al nacer**

Son muchos los ensayos clínicos multicéntricos que han establecido la edad gestacional y el peso al nacer como los factores de riesgo clínicos más importantes (CRYO-ROP, LIGHT-ROP, ETROP) (8-11, 45)

El estudio ETROP (10) considera que la incidencia de cualquier grado de ROP es del 47% en niños con peso al nacer entre 1000 y 1251 gramos y del 81'6% en los menores de 1000 gramos. Respecto a la edad gestacional ocurre igual, el 60% de los niños con edad gestacional entre las 28 y 31 semanas desarrollaron ROP y, en los de edad inferior a las 28 semanas, apareció ROP en el 80%

### **1.4.2. Oxígeno**

En los años 50s el oxígeno suplementario no se monitorizaba y la incidencia de ROP era muy elevada. Posteriormente, con el avance de la tecnología, se redujo y se mejoró el control del aporte de oxígeno en estos pacientes y la incidencia de ROP disminuyó. En cambio, se incrementó la mortalidad y morbilidad por patología pulmonar y neurológica (5, 6).

Son muchos los estudios (detallados a continuación) que han demostrado la relación del oxígeno con el desarrollo de ROP y, por tanto, la gran importancia de su monitorización. Pero se desconoce aún hoy en día los niveles de oxígeno arterial óptimos para evitar la ROP sin aumentar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes (22).

Los primeros estudios (años 50s) fueron llevados a cabo en animales recién nacidos que eran expuestos a concentraciones de oxígeno similares a las de los niños prematuros. Como consecuencia de ello, observaron vasoconstricción en los vasos retinianos y como, al volver a la concentración de oxígeno ambiental, se desarrollaba la vasoproliferación (1).

Posteriormente, se han llevado a cabo estudios randomizados y controlados que han evaluado esta relación del oxígeno y la ROP (46).

#### 1.4.2.1. Ensayos clínicos

- **STOP-ROP** (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity Trial)

Este estudio (45) se realizó durante un periodo de cinco años y fueron incluidos un total de 649 pacientes con enfermedad preumbral y se establecieron dos grupos, en uno se administraba oxígeno suplementario para mantener una saturación del 96-99% y, en el otro grupo, se mantenían los límites convencionales de saturación del 89-94% sin oxígeno suplementario (grupo control). El objetivo era evaluar la progresión de la ROP, es decir, ver si a mayor concentración de oxígeno se veía aumentada la progresión de enfermedad preumbral a enfermedad umbral.

Los resultados de este estudio mostraron que en el grupo de saturación más elevada la progresión a enfermedad umbral no fue estadísticamente significativa y, en cambio, hubo más complicaciones a nivel pulmonar. Concretamente, se produjo progresión a enfermedad umbral en el 48% de los casos del grupo control y en el 41% de los casos del grupo de mayor saturación. En un segundo análisis, se observó que en los pacientes sin enfermedad plus la progresión a enfermedad umbral si era inferior en el grupo de oxígeno suplementario respecto al grupo control (32% respecto al 46% del grupo control).

Por tanto, el STOP-ROP evidenció que, una vez establecida la retinopatía, el oxígeno suplementario no la empeora. Sugieren un beneficio del oxígeno suplementario en los pacientes con enfermedad preumbral sin plus que debe ser confirmado con otros estudios.

- **HOPE-ROP (High Oxygen Percentage in Retinopathy Of Prematurity Study)**

En este estudio (47) fueron incluidos aquellos pacientes del ensayo STOP-ROP que fueron excluidos del grupo control por presentar saturaciones de oxígeno superiores al 94% con oxígeno ambiental y se compararon con el grupo de saturación de oxígeno inferior al 94% (incluidos en el STOP-ROP). Los resultados mostraron que los pacientes del HOPE-ROP progresaron a enfermedad umbral solo un 25% comparado con el grupo del STOP-ROP en el que progresaron a enfermedad umbral un 46%. Un análisis de regresión logística posterior confirmó que los pacientes del HOPE-ROP progresaban de enfermedad preumbral a enfermedad umbral con menos frecuencia que los del STOP-ROP con una Odds ratio de 0'607 (intervalo de confianza del 95%: 0'359-1'026).

- **ELGAN (Extremely Low Gestational Age Newborn Study)**

En este estudio (48) participaron 1042 pacientes con edad gestacional inferior a las 28 semanas y alteración en los niveles de gases en sangre en los primeros días de vida. Los niveles de gases en sangre eran evaluados con la presión parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>), los niveles de pH y la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>). Se

observó que aquellos pacientes con mayor PCO<sub>2</sub>, menor pH y mayor PaO<sub>2</sub> eran los que presentaban un mayor riesgo de ROP severa.

- **SUPPORT (Surfactant, Positive Airway Pressure, Pulse Oximetry Randomized Trial) (49)**

En The Neonatal Research Network of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development se incluyeron un total de 1316 pacientes con edad gestacional entre las semanas 24 y 28 que habían sido intubados o recibido surfactante en la primera hora de vida o bien una presión positiva en la vía aérea y un protocolo de ventilación restringida. Los pacientes fueron asignados en dos grupos: con una saturación de oxígeno de 85-89% o 91-95%. Se observó una mayor mortalidad en el grupo de más baja saturación, pero un menor riesgo de ROP grave entre los supervivientes de dicho grupo (8'6% respecto al 17'9% del grupo de saturación más alta).

- **BOOST-II (Benefits Of Oxygen Saturation Targeting Study-II) (50)**

Se llevó a cabo en Reino Unido y Australia con la misma metodología que el SUPPORT. En este caso fueron incluidos 3631 pacientes y las conclusiones fueron similares (mayor supervivencia en el grupo de mayor saturación de oxígeno y menor riesgo de ROP, pero mayor mortalidad en el grupo de menor saturación de oxígeno).

- **COT (Canadian Oxygen Trial)** (51)

Al igual que el BOOST-II, sigue la misma metodología que el SUPPORT, pero fue realizado en Canadá con 1201 pacientes.

- **NeOProm (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis collaboration study protocol)**

En este meta-análisis (52) se estudiaron los principales ensayos clínicos randomizados comentados anteriormente. Han sido incluidos un total de 5230 pacientes (de los estudios SUPPORT, BOOST II Australia, BOOST-NZ, BOOST II UK y COT) donde se evalúa la mortalidad y morbilidad: necesidad de tratamiento de la ROP, medidas de soporte respiratorio, presencia de ductus arterioso persistente (y si precisaron tratamiento quirúrgico), presencia de enterocolitis necrotizante quirúrgica, el peso (al nacer, a las 36 semanas, al alta hospitalaria y a los 18-24 meses de edad corregida), ceguera, parálisis cerebral, sordera, etc. Los resultados fueron similares a los de cada estudio por separado.

En resumen, podemos afirmar que en estos ensayos proporcionan suficiente evidencia para mantener bajas saturaciones de oxígeno en niños entre las 24-28 semanas de edad gestacional para así reducir la incidencia de ROP y de patología crónica pulmonar.

Estudio	Pacientes	Metodología	Resultados
<b>STOP-ROP</b>	< 30 semanas con enfermedad preumbral	Grupo control: 89-94% Grupo O <sub>2</sub> suplementario: 95-99%	No hay diferencias en ROP. Mortalidad: 19'9% grupo control, 16'2% grupo O <sub>2</sub> suplementario
<b>HOPE-ROP</b>	Pacientes STOP-ROP con O <sub>2</sub> >94%	Compara pacientes HOPE-ROP (>94%) con STOP-ROP	Progreso a ROP umbral: 25% HOPE-ROP, 46% STOP-ROP
<b>ELGAN</b>	< 28 semanas con alteración de niveles de gases en sangre	PaO <sub>2</sub> PCO <sub>2</sub> pH	> Riesgo ROP si < pH > PaO <sub>2</sub> y > PCO <sub>2</sub>
<b>SUPPORT</b>	24-28 semanas	Grupo 1: 91-95% vs Grupo 2: 85-89%	ROP grave: Grupo 1: 17'9% Grupo 2: 8'6%
<b>BOOST</b>	< 28 semanas	Grupo 1: 91-95% vs Grupo 2: 85-89%	ROP grave: Grupo 1: 13'5% Grupo 2: 10'6%
<b>COT</b>	< 28 semanas	Grupo 1: 91-95% vs Grupo 2: 85-89%	ROP grave: Grupo 1: 13'1% Grupo 2: 12'8%
<b>NeOProM</b>	< 28 semanas	Meta-análisis (SUPPORT, BOOST, COT)	ROP grave: Grupo 1: 14'5% Grupo 2: 10'7%

Tabla 2. Resumen de los principales ensayos clínicos que evalúan la relación del oxígeno con la ROP.

### **1.4.2.2. Papel del oxígeno en la fisiopatología de la ROP**

Se considera como factor de riesgo tanto el tiempo de oxigenoterapia como la concentración de oxígeno recibida ( $FiO_2$ ) y, así como, las fluctuaciones de la misma; por lo que debemos evitar tanto la hiperoxia como la hipoxemia (46, 53, 54).

Su papel como factor de riesgo se debe a que la hiperoxia relativa al nacer hará que se frene la vascularización normal de la retina al inducir vasoconstricción e isquemia retiniana periférica. Cuando el oxígeno se retira posteriormente, se produce una gran activación de VEGF que da lugar a una angiogénesis patológica con la posibilidad de desarrollar ROP (46).

El estrés oxidativo es importante también tenerlo en cuenta pues la retina es rica en fosfolípidos sensibles a los radicales de oxígeno y con las fluctuaciones de oxígeno en modelos animales se ha observado un aumento de sustancias oxidativas. Los radicales libres de oxígeno podrían ser perjudiciales o beneficiosos para la retina al promover efectos patológicos o fisiológicos respectivamente (55).

El óxido nítrico, por ejemplo, actúa como agente relajante endotelial en los vasos sanguíneos (vasodilatación), pero en situaciones de alta concentración de oxígeno, puede transformarse en sustancias oxidativas como el peroxinitrito que provoca degeneración microvascular con apoptosis de células endoteliales (56).

Además, el estrés oxidativo puede activar al VEGFR-2 promoviendo la angiogénesis fisiológica o hiperactivarlo induciendo la segunda fase de la ROP. (57).

No debemos olvidar, que las altas concentraciones de oxígeno inspirado no solo son perjudiciales en la ROP sino que contribuyen también al desarrollo de otras patologías típicas de los prematuros (56):

- Leucomalacia periventricular: esta enfermedad hace referencia al daño en la sustancia blanca cerebral con una distribución característica periventricular por necrosis focal. En su patogénesis participan distintos mecanismos como el desarrollo incompleto del soporte vascular cerebral, el daño isquémico a la sustancia blanca y el estrés oxidativo que provoca toxicidad sobre los oligodendrocitos causando su muerte por apoptosis.
  
- Síndrome de distrés respiratorio: su principal factor de riesgo es la prematuridad al presentar insuficiente surfactante pulmonar que da lugar a colapso de los alveolos, atelectasias y dificultad en los procesos de ventilación y perfusión pulmonar. Todo esto se ve influenciado por el incremento súbito en el aporte de oxígeno al nacer que lleva a una sobreproducción de radicales libres de oxígeno y disminución de sustancias antioxidantes.
  
- Ductus arterioso persistente: es la persistencia de la comunicación fetal entre la aorta descendente y la arteria pulmonar izquierda lo cual permite el flujo de la sangre sin pasar por el pulmón y, por tanto, suplir de sangre no oxigenada a los órganos. La hipoxia intrauterina mantiene abierto el ductus, pero al nacer el aumento en la presión de oxígeno suele cerrar esta comunicación. En el caso de que no se cierre, los órganos sufren hipoxia, hipoperfusión e isquemia que llevará a la producción de radicales libres.
  
- Enterocolitis necrotizante: tiene etiología multifactorial, incluyendo la inflamación, isquemia y liberación de citokinas, todo ello provocaría el aumento de los radicales libres. El aporte de leche materna, en cambio, reduce su riesgo.

### 1.4.2.3. Estrategias de control

Una menor exposición de oxígeno en estos pacientes es una estrategia que parece simple para reducir el estrés oxidativo y el daño en los tejidos y así prevenir aparición de complicaciones, entre ellas la ROP.

En los recién nacidos a término (RNAT), la saturación de oxígeno a nivel arterial respirando aire ambiente es del 85-98%. Sin embargo, para los pacientes que requieren oxígeno suplementario, el rango de oxígeno a nivel arterial para reducir la ROP (y resto de complicaciones derivadas del uso de oxígeno suplementario) sin causar lesión hipóxica, sigue siendo desconocido. (52, 58).

Las primeras estrategias llevadas a cabo cuando se identificó al oxígeno como factor de riesgo, consistían en disminuir la saturación de oxígeno (medida gracias al uso del pulsioxímetro), pero empleando unas medidas demasiado restrictivas se ha visto que disminuye la incidencia de ROP, pero aumenta la mortalidad y el daño cerebral (58, 59).

Por ello, las principales estrategias empleadas hoy en día se basan en regular el aporte de oxígeno suplementario en función de la edad gestacional para intentar actuar así sobre las fases de la retinopatía sin aumentar el riesgo a nivel sistémico.

La mayoría de los estudios proponen disminuir el aporte de oxígeno suplementario por debajo de la semana 34 (58-61) y aumentarlo posteriormente para disminuir la incidencia de ROP al favorecer las fases de desarrollo fisiológico de la vascularización retiniana.

En nuestro centro (HMI de Málaga), se emplean criterios parecidos a los de estos estudios. Concretamente, el protocolo actual empleado por los neonatólogos es mantener una saturación de oxígeno entre el 90-95% en los menores de 32 semanas y, superada dicha edad gestacional, la saturación se mantiene entre el 92-95%.

Aun así, son estrategias de difícil aplicación en este tipo de pacientes con múltiples patologías graves asociadas que hace que las fluctuaciones de oxígeno en ocasiones no se puedan controlar.

### **1.4.3. Otros factores de riesgo**

#### **1.4.3.1. Inflamación e infecciones: corioamnionitis**

Se trata de una patología inflamatoria intrauterina que puede presentarse de forma clínica (fiebre y leucocitosis materna, dolor uterino y rotura prematura de membranas) o, más frecuente, de forma subclínica sólo diagnosticada en el estudio histológico de la placenta. La mayoría de fetos expuestos a corioamnionitis materna, desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica que también puede ser clínica o subclínica, pero en cualquiera de los dos casos, los mediadores inflamatorios se creen relacionados con efectos adversos sobre los vasos retinianos en desarrollo y, por tanto, los hacen más vulnerables al desarrollo de ROP. (62)

En la neovascularización patológica retiniana inducida por la hipoxia se ha demostrado que el VEGF recluta leucocitos, además, es un fenómeno conocido que el estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología de la ROP. Ambos mecanismos (activación de leucocitos y el estrés oxidativo) están presentes en los procesos inflamatorios, por ello se cree que la inflamación puede jugar un papel en la patogénesis de la ROP (63).

La inflamación sistémica a nivel materno libera leucocitos hacia el feto y, además, disminuye la secreción de IGF-1 (63). Los bajos niveles de IGF-1 ya hemos visto que están asociados con un mayor riesgo de ROP al provocar acúmulo de VEGF.

También debemos tener en cuenta que los procesos infecciosos e inflamatorios pueden aumentar el riesgo de ROP por un mecanismo indirecto al disminuir la presión arterial y provocar fluctuaciones en la saturación de oxígeno que pueden alterar la perfusión retiniana e incrementar la isquemia (63).

Por otro lado, se ha observado que los niveles de linfocitos medidos en las primeras 24 horas de vida están inversamente relacionados con el desarrollo de ROP, por tanto, la linfopenia fisiológica en situaciones de estrés aumentaría el riesgo de ROP (64). A nivel materno, la forma clínica de corioamnionitis (leucocitosis materna  $> 15.000/\text{mm}^3$  y fiebre) y una concentración elevada de glóbulos blancos en sangre se ha visto asociada con el desarrollo de ROP (65).

A pesar de todos estos hallazgos que parecen relacionar la inflamación con el desarrollo de ROP, se requieren más estudios para evaluar esta relación.

### **1.4.3.2. Fármacos vasoactivos (66)**

La circulación retiniana tiene capacidad de autorregulación, en cambio, la perfusión de la coroides está controlada por el sistema nervioso autónomo (SNA). La circulación coroidea se cree que forma parte de la patogénesis de la ROP pues se encargaría de suplir la oxigenación de la retina periférica avascular. Puesto que los fármacos vasoactivos provocan alteraciones en el funcionamiento del SNA, podrían contribuir al desarrollo de la ROP.

Los fármacos estudiados y su posible implicación con la ROP son la dopamina y la cafeína. La dopamina se emplea con una dosis variable en los prematuros en situaciones de hipotensión como la sepsis. La cafeína se usa de forma rutinaria en los prematuros de menos de 30 semanas para prevenir las apneas de la prematuridad. En mayores de 30 semanas sólo se administra en

el caso de que presenten apneas. La dosis depende del peso del paciente, pero suele oscilar entre los 7-8mg/día.

En cuanto a su posible implicación en la patogénesis de la ROP, la dopamina provoca vasodilatación lo cual disminuye la presión de perfusión de los vasos coroideos. La cafeína, al contrario, provoca vasoconstricción y a dosis bajas y moderadas esto es beneficioso porque aumenta el flujo vascular coroideo, pero en dosis elevadas la vasoconstricción puede ser excesiva y reducir el aporte sanguíneo coroideo.

### **1.4.3.3. Iluminación retiniana**

La exposición de la retina a la luz puede provocar liberación de radicales libres que contribuyan al daño oxidativo y, por consiguiente, la liberación de factores angiogénicos (67).

En el estudio LIGHT-ROP (Light Reduction in Retinopathy Of Prematurity) se evaluó esta posible relación de la exposición a la luz en la retina y el desarrollo de ROP. Se incluyeron 361 pacientes que fueron asignados a dos grupos según la exposición o no a la luz (para el grupo de no exposición se emplearon unas gafas protectoras de luz ultravioleta). En los resultados no hubo evidencia de que la limitación de la exposición lumínica tuviera efectos protectores para el desarrollo de ROP (39).

### **1.4.3.4. Corticoides**

Los corticoides son utilizados con frecuencia en los pacientes prematuros por sus beneficios en la función pulmonar, de hecho, una de las

indicaciones principales de este tratamiento a nivel postnatal es la displasia broncopulmonar, patología propia de este tipo de pacientes.

Su administración antes del nacimiento puede tener un efecto protector frente al desarrollo de ROP al favorecer el desarrollo pulmonar. En cambio, los estudios (68, 69) muestran un riesgo mayor de ROP en los grupos tratados con corticoides frente a aquéllos que no reciben dicho tratamiento.

#### **1.4.3.5. Ganancia ponderal/IGF-1**

Numerosos estudios (21, 32, 70-72) han demostrado que la baja ganancia ponderal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP (se relaciona con el desarrollo de ROP y con su severidad). Además, la ganancia ponderal permite el correcto desarrollo neurológico (73).

Se ha descrito una relación directa entre los niveles de IGF-1 y la ganancia de peso postnatal. Los niveles de IGF-1 se deben al aporte materno en el ambiente intrauterino. Al nacer, los niveles de IGF-1 postnatales están muy influenciados por la nutrición, las infecciones, la acidosis y otros trastornos metabólicos (31).

Debido a esta asociación, están surgiendo nuevas estrategias de cribado basadas en la ganancia ponderal semanal o mensual (ver más adelante apartado 1.6.2).

#### **1.4.3.6. Hiperglucemia**

Se cree que la hiperglucemia puede estar relacionada también con el desarrollo de ROP debido a su efecto en el flujo sanguíneo retiniano. Concretamente, se ha observado que la hiperglucemia en situaciones de

hipoxia provoca aumento en la producción del VEGF en las células de Müller retinianas (74, 75).

### **1.4.3.7. Predisposición genética**

Los estudios genéticos y los estudios de ROP en gemelos sugieren que hay influencias genéticas además de los factores ambientales en el desarrollo y evolución de la ROP. La influencia genética explicaría así por qué algunos casos de ROP progresan a estadios graves mientras otros con características clínicas similares regresan de forma espontánea (76) (77).

De los genes estudiados hasta el momento, tres de ellos se han visto relacionados previamente con la vitreorretinopatía exudativa familiar lo cual sugiere mecanismos fisiopatológicos comunes entre ambas enfermedades. Dichos genes son NDP (Norrie disease protein), FZD4 (frizzled family receptors 4) y LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein) que codifican moléculas que participan en una vía de señales común que controla el desarrollo de la vascularización retiniana. Por tanto, las mutaciones en dichos genes contribuirían a la vascularización anormal. Algunos estudios además señalan que, las mutaciones en estos genes no sólo se relacionan con la aparición de ROP, sino que están particularmente asociados con las formas de ROP más severas (67, 78).

Otros estudios, han encontrado polimorfismos en el gen del VEGF y en el gen del receptor del IGF-1 (31, 79-81) que podrían influir también en el desarrollo de ROP al alterar los niveles de dichas moléculas tan importantes en el desarrollo normal de los vasos retinianos.

## 1.5. CLASIFICACIÓN

Para un diagnóstico precoz correcto y para poder seguir los protocolos de actuación es necesario conocer la clasificación actual de la ROP.

La **International Classification for Retinopathy of Prematurity (ICROP)** fue publicada en el año 1984 (82) y revisada en 1987 y 2005 (7).

Dicha clasificación define la ROP según los siguientes aspectos:

- Localización (zona)
- Extensión (horaria)
- Estadio

### 1.5.1. Localización

No se trata de una división anatómica real, son los límites que se han establecido como convención para el estudio de la ROP. Concretamente, se habla de tres zonas concéntricas:

- **Zona I** → polo posterior. Es la zona más interna, centrada en la papila. Tiene un radio de  $30^\circ$ , dos veces la distancia de papila-mácula.
- **Zona II** → desde el límite de la zona I, se extiende circunferencialmente hasta la ora serrata nasal y hasta un área próxima al ecuador temporal.
- **Zona III** → semiluna que va desde la zona II temporal hasta el límite de la ora serrata temporal.

## 1.5.2. Extensión

La extensión se expresa haciendo referencia a las horas del reloj según ve el observador cada ojo. Se debe especificar en cuantas horas circunferenciales existe afectación.

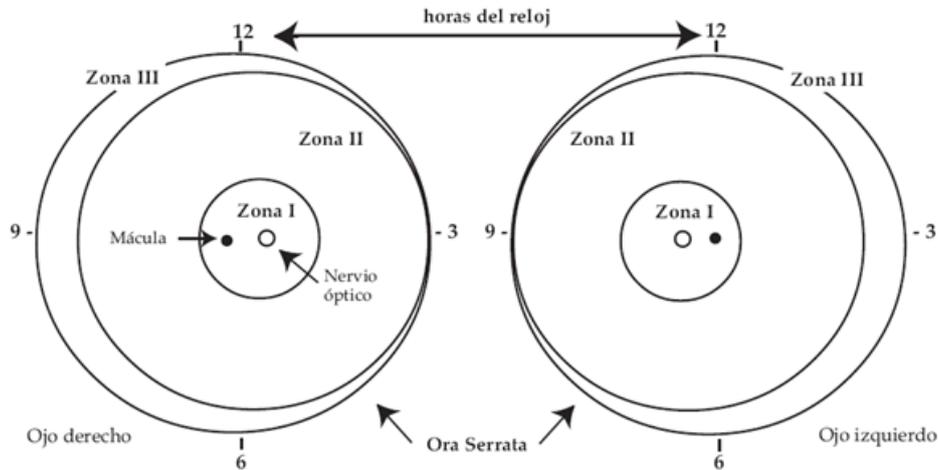


Figura 4. Esquema para la clasificación según la localización y extensión de la ROP.

## 1.5.3. Estadio

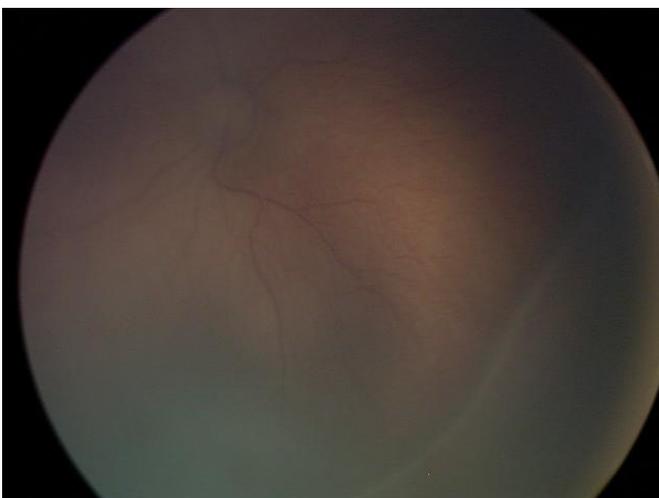
La enfermedad se estadifica en los siguientes grupos:

- Estadio **0** → ausencia de ROP, pero vascularización inmadura.
- Estadio **1** → línea de demarcación que separa la retina vascular de la retina inmadura avascular. Suele ser una línea plana y paralela a la ora serrata. Puede existir una ramificación anormal de los vasos que se dirigen hacia la línea.



*Imagen 1. Estadio 1 de ROP. Se puede apreciar la línea de demarcación blanquecina en la zona II.*

- Estadio 2 → engrosamiento de la línea de demarcación, se hace prominente formando una cresta. También puede aparecer en este estadio pequeños penachos de proliferación fibrovascular posteriores a la cresta (denominados comúnmente como “palomitas de maíz”).



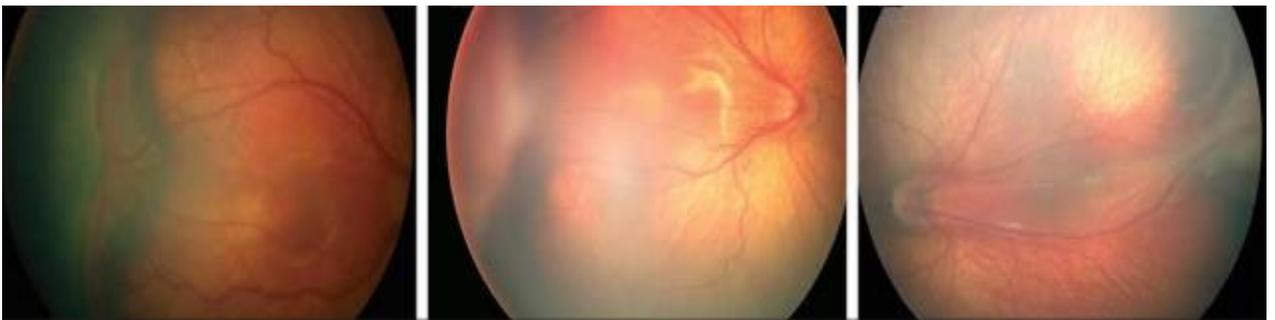
*Imagen 2. Estadio 2 de ROP. Se puede apreciar como la línea de demarcación blanquecina es más prominente y forma una cresta.*

- Estadio 3 → además de la cresta, hay proliferación vascular extrarretiniana (desde la cresta crece infiltrando hacia el vítreo). Esta neovascularización procede del borde posterior de la cresta y suele acompañarse de proliferación glial.



*Imagen 3. Estadio 3 de ROP. Podemos ver la cresta prominente traccionando hacia el vítreo. Además, hay una hemorragia por delante de la cresta.*

- Estadio 4 → desprendimiento de retina subtotal o parcial. Suele ser cóncavo y está orientado circunferencialmente. Se subdivide en estadio 4A (sin afectación de la fóvea) y 4B (desprendimiento de retina que afecta a la fóvea).



*Imagen 4. Estadio 4 de ROP. Podemos ver el desprendimiento de retina parcial. En la primera imagen no afecta al área macular (4A), en las otras dos imágenes sí existe afectación macular (4B).*

- Estadio 5 → desprendimiento de retina total.



*Imagen 5. Estadio 5 de ROP. Observamos un caso con desprendimiento de retina total.*

Además, es importante tener en cuenta los siguientes conceptos:

- Enfermedad **PLUS** → indica enfermedad grave con tendencia a la progresión y se caracteriza por tortuosidad arterial y dilatación venosa de los vasos del polo posterior debido a que los shunts vasculares son muy intensos. La existencia de enfermedad PLUS nos indica que hay que vigilar estrechamente al paciente. También se incluye en este concepto la presencia de opacidad vítrea y hemorragia prerretiniana.

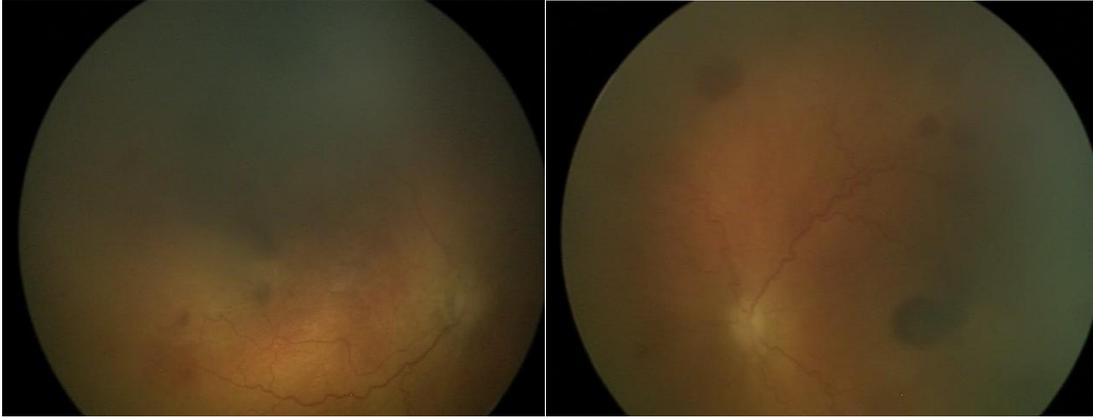


*Imagen 6. Enfermedad plus. Se aprecia la gran tortuosidad arterial y la dilatación venosa en el polo posterior características.*

- Enfermedad **PRE-PLUS** → dilatación venosa y tortuosidad vascular, pero de menor grado que en la enfermedad plus.
- Enfermedad **UMBRAL** → este concepto fue establecido en los ensayos CRYO-ROP (8) y ETROP (10). Se define como la existencia de cinco zonas horarias contiguas u ocho zonas horarias en total con ROP en estadio 3 en zona I o II con enfermedad plus.
- Enfermedad **PRE-UMBRAL** → de ella sólo se habla en el ETROP (10) y se divide en dos grupos:
  - ROP pre-umbral tipo 1
    - Cualquier estadio en zona I con enfermedad plus
    - Estadio 3 en zona I sin enfermedad plus
    - Estadio 2 o 3 en zona II con enfermedad plus
  - ROP pre-umbral tipo 2
    - Estadio 1 o 2 en zona I sin enfermedad plus
    - Estadio 3 en zona II sin enfermedad plus
- Forma agresiva posterior (**AP-ROP**)

Es muy poco frecuente, pero es grave porque si no se diagnostica y trata a tiempo suele progresar a estadio 5 (puede progresar de un estadio 1 a una enfermedad avanzada en pocos días). Consiste en cualquier grado de retinopatía pero en la zona posterior (zona I y zona II más central) y con enfermedad plus grave (83, 84).

Su fisiopatología no es bien conocida, no se sabe por qué progresa tan rápido de la zona I hacia estadios avanzados sin pasar por los estadios convencionales (85). Por ello, requiere una estrecha vigilancia para un tratamiento a tiempo (86).



*Imagen 7. AP-ROP. Observamos la gran tortuosidad en el polo posterior así como hemorragias prerretinianas y retinianas.*

## **1.6. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de esta enfermedad debe hacerse de forma precoz para evitar la evolución a la ceguera y, para ello, se debe llevar a cabo el examen oftalmológico en todos los pacientes con riesgo de retinopatía.

El momento de realizar la exploración oftalmológica, así como los pacientes en los que se ha de llevar a cabo y cuándo podemos dejar de explorarlos (cuándo se considera que ya no hay riesgo de ROP), va a depender del protocolo de cribado.

### **1.6.1. Protocolo de cribado en España**

En España, el protocolo de cribado que se sigue en la actualidad es el recomendado por la Sociedad Española de Oftalmología (87).

Los pacientes considerados de riesgo en dicho protocolo y que deben incluirse en el programa de cribado son aquéllos con peso al nacer igual o inferior a 1500 gramos o edad gestacional inferior a las 32 semanas.

También se incluyen en el protocolo los pacientes con edad gestacional igual o superior a las 32 semanas y peso al nacer entre 1501 y 2000 gramos cuando presenten alguna otra característica de riesgo como: oxigenoterapia prolongada, apneas, muerte gemelar, hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, sepsis, poca ganancia de peso postnatal, etc. (87)

Respecto al momento de iniciar las exploraciones oftalmológicas, el calendario recomendado se muestra en la tabla 3.

Edad Gestacional	EDAD DE EXAMEN INICIAL	
	POSTMENSTRUAL	CRONOLÓGICA
22*	30-31	8-9
23*	30-31	7-8
24*	30-31	6-7
25*	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-36	4-5
32	36-37	4-5

*Tabla 3. Resumen del inicio del cribado oftalmológico en la ROP. Los casos señalados con asterisco (\*) es sólo recomendable hacer una exploración pues, aunque la ROP no aparece normalmente antes de la semana 30 postmenstrual, hay autores que han encontrado formas AP-ROP a las 3 semanas de vida, aunque no precisaron tratamiento hasta la 6ª semana.*

Tras la primera exploración, el seguimiento debe hacerse (87):

- Cada semana:
  - ROP 1 o 2 en zona I
  - ROP 3 en zona II
  - Cualquier grado de ROP con enfermedad plus
  
- Cada 1 o 2 semanas
  - Inmadurez en zona I sin ROP
  - ROP 2 en zona II
  - Regresión en zona I
  
- Cada 2 semanas
  - ROP 1 en zona II
  - Regresión en zona II
  
- Cada 2 o 3 semanas
  - Inmadurez en zona II sin ROP
  - ROP 2 o 3 en zona III
  - Regresión en zona III

Los controles finalizan cuando se presenta uno de los siguientes supuestos (87):

- Vascularización retiniana completa en los 360<sup>a</sup> (retina madura)
- Se supera la semana 45 de EG y hay ausencia de enfermedad preumbral
- Se supera la enfermedad 36 de EG y hay vascularización en zona III sin signos previos de ROP y con al menos dos exploraciones de fondo de ojo.
- Regresión de la ROP con seguridad de no reactivación (generalmente, superada la semana 43 de EG se estabilizan, pero si ha existido ROP puede reactivarse si hay intervenciones quirúrgicas, anestias)

generales para exploraciones o empeoramiento del estado general por una infección).

## **1.6.2. Otros protocolos de cribado**

### **1.6.2.1. Estados Unidos (17)**

Las guías actuales para el diagnóstico de la ROP en Estados Unidos (EEUU) recomiendan realizar el cribado en aquellos recién nacidos con peso igual o inferior a 1500 gramos o edad gestacional igual o inferior a las 30 semanas. Por encima de esos límites, también se recomienda en aquellos casos que presenten una evolución postnatal complicada u otras patologías relacionadas con la prematuridad (enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular).

El momento de inicio de las exploraciones se lleva a cabo a las 4-6 semanas postparto o a las 31 semanas de edad gestacional según el caso. El seguimiento dependerá de los hallazgos encontrados en las exploraciones.

### **1.6.2.2. Reino Unido (88)**

Las guías de recomendación en el Reino Unido indican que se debe llevar a cabo el cribado oftalmológico en todos los pacientes con menos de 32 semanas de edad gestacional o menos de 1501 gramos de peso al nacer.

En cuanto al inicio de las exploraciones, en los pacientes nacidos antes de la semana 27 de gestación, la primera exploración debe hacerse entre la semana 30 y 31. Los nacidos entre la semana 27 y 32 de gestación, la primera exploración se hará a las 4-5 semanas de vida. En los mayores de 32 semanas de edad gestacional pero menos de 1501 gramos de peso al nacer, también se debe llevar a cabo a las 4-5 semanas de vida.

El seguimiento debe hacerse semanalmente en los casos siguientes:

- Los vasos lleguen a zona I o II posterior
- Presencia enfermedad plus o preplus
- Presencia de estadio 3 en alguna zona

En el resto de casos, las exploraciones se llevan a cabo como mínimo cada 2 semanas.

### **1.6.2.3. Canadá (89)**

En este protocolo se considera como grupo de riesgo a los recién nacidos con edad gestacional igual o inferior a las 30 semanas o peso al nacer igual o inferior a los 1500 gramos.

La primera exploración se debe llevar a cabo en las 4-6 semanas de vida y el seguimiento dependerá de los hallazgos encontrados en las exploraciones. Debe ser semanalmente en los casos de enfermedad plus, ROP en zona I o estadio 3 en cualquier zona.

### **1.6.2.4. Países menos desarrollados**

Los protocolos de cribado más empleados de forma general son el de EEUU y Reino Unido, pero es importante tener en cuenta que en países menos desarrollados puede aparecer ROP en pacientes de hasta 34 semanas de edad gestacional y 2000 gramos de peso al nacer. Por tanto, siguiendo estos protocolos pueden quedar pacientes sin diagnosticar (40, 41).

### **1.6.3. Nuevas estrategias de cribado**

Los programas actuales de cribado de la ROP (comentados en el apartado anterior) basados en la edad gestacional y peso al nacer, presentan una alta sensibilidad, pero baja especificidad. Esto es así porque la mayor parte de los pacientes que se someten a examen oftalmológico no desarrollan ROP grave que requiera algún tipo de tratamiento (90).

Desde que se publicó la relación entre el déficit postnatal del IGF-1 en los recién nacidos prematuros y el desarrollo (y gravedad) de la ROP (69, 70); así como la relación entre la ganancia de peso postnatal y los niveles de IGF-1 (91, 92), se han estudiado diversos algoritmos (detallados a continuación) para mejorar el cribado de esta enfermedad.

Todos estos algoritmos o modelos predictivos se basan en los análisis de regresión logística multivariante y requieren para su aplicación, además de la validación interna, una validación externa en otros grupos poblacionales para comprobar sus resultados (90).

#### **1.6.3.1. Algoritmo WINROP (Weight, Insuline-like growth factor 1, Neonatal, Retinopathy of Prematurity) (93)**

Este algoritmo se desarrolló en Suecia en dos fases y considera como criterios de cribado, además de la edad gestacional y el peso al nacer, los valores de IGF-1 y/o la ganancia ponderal.

En la primera fase (93), incluyeron la edad gestacional, el peso al nacer, los niveles de IGF-1 y la ganancia de peso postnatal (estos dos últimos se midieron de forma semanal) como criterios de cribado. Mediante un análisis de monitorización multivariante con estos criterios crearon un programa que da una alarma de riesgo en aquellos pacientes que deben ser explorados. Concretamente, la alarma se activa cuando los valores observados son inferiores a los esperados, basándose en una cohorte de pacientes prematuros

que no desarrollaron ROP o desarrollaron ROP leve que no requiso tratamiento. Consiguieron así crear un algoritmo con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83%.

El inconveniente del algoritmo desarrollado en esta primera fase es que, a pesar de que la mayoría de los hospitales disponen de sistemas para analizar los niveles de IGF-1, su aplicación de forma universal no es posible ya que las técnicas de análisis pueden variar, tienen un coste elevado y, cuando los niveles de IGF-1 son muy bajos, no detectan la cantidad (94).

En una segunda fase (92), se excluyeron los niveles de IGF-1, se realizó el cribado, por tanto, con la edad gestacional, el peso al nacer y la ganancia ponderal semanal. Los resultados en ambas fases fueron similares (100% de sensibilidad y 84% de especificidad), con identificación de todos los casos de ROP que requirieron tratamiento. Al excluir los niveles de IGF-1, el algoritmo puede ser de más fácil aplicación pues la ganancia ponderal se mide diariamente de forma rutinaria en las unidades neonatales (94).

Tras diversas validaciones en estudios poblacionales, este algoritmo ha mostrado una sensibilidad del 100% (identifica todos los pacientes con ROP grave que requieren tratamiento), pero la especificidad (aunque es alta) no es del 100%.

Este algoritmo está disponible para su uso online en todo el mundo ([www.winrop.com](http://www.winrop.com)).

### **1.6.3.2. ROPScore (95)**

Este modelo utiliza como variables la edad gestacional, el peso al nacer, la ganancia de peso, el uso de oxigenoterapia y las transfusiones (en estos tres últimos criterios se tienen en cuenta los valores a las 6 semanas de vida).

Mediante un modelo de regresión logística se obtiene el riesgo de desarrollar ROP de cada paciente.

Fue validado en Brasil en 474 pacientes y mostró una sensibilidad del 95% y una especificidad del 56%.

### **1.6.3.3. PINT ROP: Premature Infants in Nedd of Transfusion Retinopathy of Prematurity Model (96)**

Con una muestra de pacientes del estudio PINT (97), se creó un modelo que emplea como criterios de cribado la edad gestacional, el peso al nacer (todos los pacientes presentaban un peso al nacer inferior a 1000 gramos) y la ganancia ponderal diaria (calculada según los pesos de la semana previa y posterior). La sensibilidad fue de 97% y la especificidad del 36%.

### **1.6.3.4. CHOP ROP: Chidren`s Hospital of Philadelphia Retinopathy Of Prematurity Model (71)**

Este modelo sigue los mismos criterios que el PINT ROP, pero en este caso aplicando el modelo en pacientes con menos de 1500 gramos de peso al nacer. Como resultados se obtuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 53%.

### **1.6.3.5. NEDROP: Netherlands Retinopathy of Prematurity Study Model (98)**

Este modelo tiene en cuenta el peso al nacer, la edad gestacional y uno o más de los siguientes factores de riesgo: oxigenoterapia, enterocolitis necrotizante, sepsis, tratamiento con corticoides postnatales o cardiopatía. La sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 20%.

### 1.6.3.6. CO-ROP: The Colorado Retinopathy of Prematurity model (99, 100)

Este modelo emplea la edad gestacional, el peso al nacer y la ganancia ponderal al mes de vida. La ventaja frente a los modelos anteriores es que, mientras éstos sólo tienen en cuenta para validar el algoritmo los casos de ROP grave que requieren tratamiento, en el CO-ROP estudian el riesgo de desarrollar cualquier grado de ROP. Los resultados muestran una sensibilidad del 100% (95% en la validación externa) y una especificidad del 95-96%.

	Variables	Sensibilidad	Especificidad	Reducción*
<b>WINROP</b>	EG, PN, IGF-1, GP (semanal)	100%	84%	20%
<b>WINROP-2</b>	EG, PN, GP (semanal)	100%	84%	76%
<b>ROPScore</b>	EG, PN, transfusiones, oxigenoterapia, GP (a las 6 semanas de vida)	96%	56%	53%
<b>PINT-ROP</b>	EG, PN, GP (diaria)	97%	36%	30%
<b>CHOP-ROP</b>	EG, PN, GP (diaria)	96%	53%	49%
<b>NEDROP</b>	EG, PN, otros FR	100%	20%	20%
<b>CO-ROP</b>	EG, PN GP (al mes de vida).	100%	96%	24%

Tabla 4. Resumen nuevos modelos de cribado.

#### **1.6.4. Consecuencias de la exploración oftalmológica**

La exploración con oftalmoscopio binocular indirecto para el diagnóstico de ROP, no es inocua para estos pacientes tan delicados. Pueden sufrir dolor, estrés, alteraciones sistémicas y también efectos secundarios por los colirios empleados (101-104).

Los colirios midriáticos se emplean diluidos a la mínima dosis eficaz para minimizar los efectos secundarios. Se puede emplear ciclopentolato al 0'2-0'5%, tropicamida al 0'5-1% y fenilefrina al 1%, de forma aislada o en combinación (se suma así el efecto de los bloqueadores parasimpáticos – ciclopentolato y tropicamida- con el efecto simpaticomimético de la fenilefrina). Entre los posibles efectos secundarios podemos encontrar: hipertensión, taquicardia, enrojecimiento, somnolencia, etc (102).

Por otro lado, los colirios anestésicos (proparacaína, tetracaína y oxibuprocaína), que son empleados para reducir el dolor secundario a la colocación del blefaróstato y la manipulación oftálmica durante la exploración (principalmente, al realizar la indentación), tienen pocos efectos adversos y deben usarse antes de colocar el blefaróstato y, algunos autores, también recomiendan volver a aplicarlo durante la exploración (103).

#### **1.6.5. Telemedicina**

Debido a las consecuencias de la exploración oftalmológica comentadas en el apartado anterior, fundamentalmente el estrés sufrido por los pacientes, y a que, en algunas zonas, no es posible la exploración por oftalmólogos especializados (zonas alejadas de hospitales con Unidad de Oftalmología, falta de personal especializado, etc), surge la idea de la telemedicina (105). La telemedicina ofrece la posibilidad de hacer un screening de ROP mediante imágenes digitales (106).

La obtención de imágenes (mediante retinógrafos como la RetCam) y su posterior análisis tiene múltiples ventajas. Por un lado, permiten el screening en zonas en las que no se dispone de oftalmólogos en las unidades de neonatología ya que se puede llevar a cabo la captura de imágenes por personal entrenado (enfermería, neonatólogos) y, posteriormente, enviarse (vía internet) para su análisis por oftalmólogos especializados. En segundo lugar, al quedar almacenadas las imágenes, es posible analizar los signos de la ROP y tomar decisiones terapéuticas con más detenimiento, por tanto, disminuye la subjetividad de la exploración con oftalmoscopio binocular. Pero no todo son ventajas, el coste del retinógrafo es un aspecto a tener en cuenta y, más importante aún, que con el oftalmoscopio binocular se observa mejor la retina periférica (106, 107).

Los estudios llevados a cabo hasta el momento para analizar estos aspectos de la telemedicina se muestran a continuación:

- **e-ROP** (108, 109)

Este estudio multicéntrico observacional evalúa la capacidad de diagnóstico de ROP por personal no oftalmólogo entrenado a partir de las imágenes digitales (todo ello supervisado por oftalmólogos especializados quienes toman las decisiones terapéuticas). La calidad de las imágenes obtenidas por personal entrenado no oftalmológico era adecuada para la evaluación de la retinopatía, salvo los casos de mala midriasis y presencia de equipamiento ventilatorio.

Concluyen que hay buena concordancia entre los hallazgos del personal entrenado y los oftalmólogos para el diagnóstico de ROP, aunque se observaron algunas diferencias en la identificación correcta de la zona I, debido a dificultad para identificar el centro de la fovea, y la identificación de la enfermedad plus y preplus.

- **SUNDROP:** Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (110-115)

Este estudio retrospectivo se ha llevado a cabo en la Universidad de Stanford durante un largo periodo de tiempo a partir de las imágenes obtenidas mediante RetCam por personal entrenado no oftalmológico (enfermería). Todos los pacientes eran evaluados de forma remota a través de las imágenes digitales obtenidas, sin realización concomitante de oftalmoscopia binocular indirecta, salvo que los hallazgos de las imágenes sugirieran riesgo de ROP.

En una primera fase, los resultados a los 18 meses mostraron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99%, con identificación de todos los casos de ROP que precisaron tratamiento. Posteriormente, se han ido publicando los resultados a lo largo de los años y, en la última revisión, después de 6 años, comparado con la exploración binocular oftalmoscópica, persiste una sensibilidad del 100% y especificidad del 99%. Por tanto, concluyen que es una estrategia de screening a tener en cuenta, que no reemplaza el diagnóstico del oftalmólogo, pero lo complementa.

- **PHOTO ROP:** The Photographic Screening for Retinopathy Of Prematurity Study (116, 117)

Este estudio prospectivo compara el screening mediante telemedicina con la exploración gold standard: la oftalmoscopia indirecta binocular. Los resultados mostraron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 37% para cualquier estadio de ROP y del 67% para la ROP grave que precisó tratamiento. Observaron que la telemedicina podía detectar la ROP una semana antes que el examen oftalmoscópico convencional, pero debido a que la sensibilidad no fue del 100%, no se continuó con más análisis.

- **ROPtool** (118-123)

Se trata de un programa informático creado para cuantificar la tortuosidad y dilatación de los vasos retinianos. Los diversos estudios llevados a cabo analizando las imágenes de RetCam consideran que tiene capacidad para identificar la enfermedad plus con la ventaja de eliminar la subjetividad inter-explorador.

La novedad de este programa es que se ha evaluado también utilizando imágenes de la cámara Pictor, que es menos costosa que la RetCam y permite capturar imágenes sin contactar con la córnea (la RetCam requiere el contacto con la córnea para la captura de las imágenes retinianas) con las ventajas que ello supone.

- **i-ROP: Imaging and Informatics in ROP**

Este estudio (124) utiliza también un programa informático para evaluar de forma cuantitativa la enfermedad plus. La diferencia con el ROPtool es que evalúa también la enfermedad teniendo en cuenta la tortuosidad en ambos tipos de vasos (arterias y venas). Observaron una sensibilidad del 95% cuando se tuvo en cuenta la tortuosidad de ambos tipos de vasos y, en cambio, la sensibilidad fue del 90% cuando sólo se tuvo en cuenta la tortuosidad arterial.

## **1.6.6. Pruebas complementarias**

### **1.6.6.1. Tomografía óptica de coherencia (OCT)**

La tomografía óptica de coherencia (OCT) es una técnica que permite estudiar la estructura retiniana gracias a la segmentación de las distintas capas en imágenes de alta resolución (125).

Aplicando esta técnica en los pacientes prematuros, se han encontrado los siguientes hallazgos:

- A nivel macular, se ha observado ausencia de depresión foveal, hipoplasia foveal, persistencia de las capas retinianas internas y adelgazamiento de la capa de fotorreceptores. Los estudios histológicos demuestran que el desarrollo macular comienza en torno a la semana 24 de edad gestacional y continúa hasta las etapas tempranas de la infancia. Durante este proceso de desarrollo macular, tiene lugar un desplazamiento centrífugo de las capas retinianas internas y centripeto de los fotorreceptores, que se puede ver interrumpido al nacer de forma prematura (126, 127).
- Alteraciones en la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR). La CFNR es la porción más anterior de los axones del nervio óptico y conecta con las capas de la retina neurosensorial. A pesar de formar parte del nervio óptico, no está mielinizada, la mielinización comienza posteriormente a la lámina cribosa y, desde ahí, se extiende el tracto óptico hasta hacer sinapsis con el núcleo geniculado lateral en el tálamo. El grosor de la CFNR se puede afectar por el grado de maduración nerviosa y, por tanto, en los pacientes prematuros podemos encontrar adelgazamiento de la CFNR, mayores excavaciones y más verticalizadas. Además, los estudios sugieren que estos hallazgos están muy relacionados con el daño cerebral, concretamente, se relaciona el adelgazamiento de la CFNR con la densidad axonal y la atrofia cerebral (128, 129).
- A nivel de la coroides, los estudios (130, 131) muestran que a mayor estadio de ROP menor es el grosor de la coroides. Esto puede explicarse por la influencia del estrés oxidativo sobre la circulación coroidea ya que el óxido nítrico participa en la regulación del flujo coroideo al interactuar con las prostaglandinas (130).

- A nivel de los vasos retinianos, podemos encontrarlos sobrelevados o hiporreflectivos (por mayor velocidad de flujo sanguíneo). Además, las alteraciones vasculares pueden provocar que, en las imágenes anteroposteriores, la arquitectura de las capas retinianas aparezca distorsionada. Todos estos hallazgos son más frecuentes cuando existe enfermedad plus (132).

### **1.6.6.2. Angiografía fluoresceínica (AFG)**

La angiografía fluoresceínica (AFG) es una técnica de imagen oftalmológica que emplea contraste intravenoso (fluoresceína sódica). Debido a los posibles efectos sistémicos de dicho contraste (nauseas, reacciones alérgicas), no se emplea de forma rutinaria en los pacientes prematuros (133).

Los estudios llevados a cabo (133-138) muestran la utilidad de esta técnica en la ROP, tanto en los estadios iniciales como tras el tratamiento. En las primeras fases de la ROP, se han observado shunts arterio-venosos, zonas de no perfusión capilar, tortuosidad y fuga de las arteriolas distales, todo ello antes de que en la funduscopia se aprecien signos de ROP (134). Una vez desarrollada la ROP, en la unión entre la retina vascular y avascular podemos encontrar lesiones hiperfluorescentes (dilatación capilar focal, arrosariamiento arterial, anomalías tipo palomita de maíz), hipofluorescentes (pérdida de capilares por isquemia) y ramas irregulares de los vasos retinianos (138).

Los hallazgos encontrados tras el tratamiento dependen de la modalidad terapéutica empleada. Con el tratamiento láser, encontramos atrofia coriorretiniana. En cambio, tras tratamiento sólo con antiVEGF (sin combinación de láser), se observan áreas de retina periférica avascular y anomalías vasculares como los shunts arteriovenosos, fuga de colorante a nivel del límite entre la retina vascular y avascular y ramificaciones anómalas de los vasos (23, 138, 139).

## 1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento correcto y precoz de la ROP es fundamental para evitar la ceguera. Las pautas de tratamiento están basadas en los resultados de los principales ensayos multicéntricos (8, 10, 13) sobre ROP.

### 1.7.1. Criterios de tratamiento

En la actualidad, se considera que se debe aplicar tratamiento en los siguientes casos (140):

- Enfermedad umbral → ROP 3 en zona I o II en 5 horas contiguas u 8 horas en total con enfermedad plus.
- Enfermedad pre-umbral tipo 1 → cualquier estadio en zona I con plus, estadio 3 sin plus en zona I o estadio 2-3 con plus en zona II.

### 1.7.2. Opciones de tratamiento

La primera opción de tratamiento estudiada fue la crioterapia. El ensayo multicéntrico sobre crioterapia (CRYO-ROP) (8), aplicó dicha técnica a la retina avascular periférica en los casos de enfermedad umbral y consiguió una disminución del 50% en la tasa de desprendimiento de retina (en comparación con la observación) con buenos resultados visuales y estructurales (141).

Posteriormente, la fotocoagulación láser como opción terapéutica comenzó a adquirir relevancia. Concretamente, se observó que la fotocoagulación con láser diodo de la retina periférica comparado con la crioterapia tenía igual efectividad, pero mejores resultados estructurales y visuales (142, 143). Por ello, se convirtió en la mejor opción terapéutica hasta la actualidad (10).

Los últimos avances se centran en el papel del VEGF en la fisiopatología de la ROP y proponen la terapia antiangiogénica como opción terapéutica. El único ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo hasta el momento (BEAT-ROP) (13) avala su uso sólo en determinados estadios de ROP, en el resto de los casos la recomendación sigue siendo el láser.

### **1.7.2.1. Crioterapia**

Su aplicación se fundamenta (al igual que la fotocoagulación láser) en la ablación de la retina avascular para disminuir la liberación del VEGF (144).

En la actualidad no es el tratamiento de elección, se emplea sólo en determinadas circunstancias (140):

- Mala midriasis u opacidades que impiden el tratamiento con láser.
- Casos de ROP muy agresiva que necesiten tratamiento urgente y no se disponga de láser.

Entre sus complicaciones podemos encontrar edema palpebral y quemosis conjuntival postoperatoria, así como miopía y desprendimiento de retina a largo plazo (145).

### **1.7.2.2. Fotocoagulación láser**

Es el tratamiento de elección en la actualidad (10). Varios estudios (142, 143) demostraron que la eficacia para inducir la regresión de los neovasos era similar con menores complicaciones y secuelas visuales. Además, el estudio ETROP reveló que la aplicación precoz del tratamiento con láser (enfermedad preumbral respecto a la enfermedad umbral del CRYO-ROP) conseguía

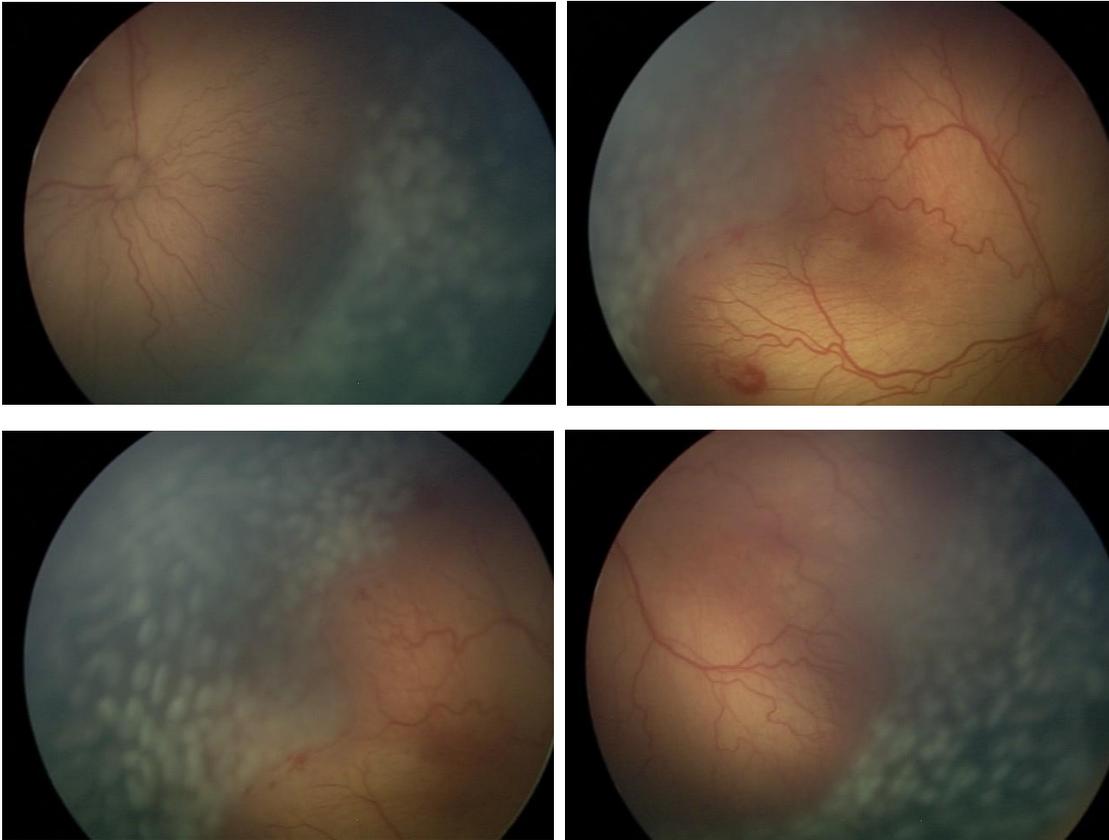
mejores resultados y disminuía la probabilidad de progresión a desprendimiento de retina (146).

Al aplicar el láser sobre la retina periférica avascular, la ablación de la misma hace que disminuyan los niveles de VEGF (se pierde el estímulo isquémico para la sobreproducción de VEGF) y así permite la regresión de la retinopatía (144). Los cambios vasculares tras el tratamiento láser también son notables; se produce la regresión de la dilatación y tortuosidad vascular (asociados con la enfermedad plus) (147).

Las pautas de tratamiento recomendadas con fotocoagulación láser las podemos resumir en los siguientes puntos:

- El tratamiento debe aplicarse en las 48-72 horas posteriores al diagnóstico (140, 145).
- El procedimiento se lleva a cabo en quirófano, con anestesia general (aunque algunos autores proponen anestesia tópica con sedación o mascarilla laríngea) y manteniendo una temperatura ambiental adecuada con la protección térmica del prematuro (140, 145).
- El láser diodo se aplica mediante oftalmoscopia indirecta transpupilar (de forma cuidadosa para no aplicar impacto de forma accidental en área macular) (140, 145). Se puede emplear láser argón también, pero se ha asociado con más riesgo de complicaciones como cataratas (148).
- El láser debe aplicarse con unos parámetros que permitan la aparición de quemaduras grisáceas confluentes (menos de un impacto de espacio entre ellas). La aplicación no confluyente se ha asociado a mayor frecuencia de fallo de tratamiento, es decir, menor tasa de regresión y, por tanto, necesidad de retratamiento (145, 148, 149).

- Se trata toda la retina avascular, desde el borde anterior de la proliferación fibrovascular hasta la ora serrata en los 360° (140, 145, 150).



*Imágenes 8 a 11. Tratamiento con fotocoagulación láser. Paciente con ROP 3 en zona II y enfermedad plus. Observamos como los impactos de láser se aplican de forma confluyente.*



*Imágenes 12 y 13. Cicatrización tras la fotocoagulación láser. En la imagen de la izquierda vemos el aspecto a las 2 semanas post- tratamiento; en la de la derecha al mes.*

- En el postoperatorio se pautan corticoides tópicos durante 1 semana. La revisión post-tratamiento debe hacerse a los 7-10 días y, posteriormente cada 2-4 semanas para comprobar la correcta regresión (140, 145).

En cuanto a las complicaciones del tratamiento con láser, podemos encontrar: quemaduras accidentales a nivel corneal o del iris, hemovítreo, hemorragias prerretinianas, fotocoagulación accidental a nivel foveal, MER, neovascularización coroidea, roturas en la membrana de Bruch, catarata, glaucoma e hipotonía (149). Ver más adelante apartado 1.8.

### 1.7.2.3. Fármacos antiangiogénicos

Es un hecho demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular interviene en la patogenia de la ROP (ver apartado 1.2.2 y 1.2.3). Debido a ello y a que se ha demostrado la eficacia de estos fármacos en otras patologías oftalmológicas con neovascularización (como la degeneración macular asociada a la edad), el uso de antiangiogénicos ha cobrado gran importancia en la ROP. Su mecanismo de acción bloquea directamente el VEGF y disminuye los niveles de VEGF circulantes en vítreo.

Ningún fármaco antiangiogénico (anti-VEGF) ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la ROP, su uso se hace de manera compasiva (off label) (30).

De todos los fármacos anti-VEGF, del que se tiene más experiencia en la ROP y otras patologías retinianas infantiles (151), es el **Bevacizumab** (Avastin®). Es un anticuerpo completo que inhibe todas las isoformas del VEGF. Otro anti-VEGF que se está estudiando en la ROP es el **Ranibizumab** (Lucentis®). Ranbizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de alta afinidad que inhibe todas las isoformas del VEGF, pero al

tener menor tamaño penetra más en la retina y tiene menor exposición sistémica que bevacizumab (25).

El bevacizumab se utilizó para el tratamiento de la ROP por primera vez en 2007 (152-154). Un año después, comenzó el primer estudio multicéntrico, cuyos resultados se conocen en la actualidad respecto al tratamiento de ROP con antiangiogénicos, es el ya comentado en otros apartados **BEAT-ROP** (13). En dicho estudio se incluyeron 150 prematuros con ROP3+ en zona I o II central y se aleatorizaron para el tratamiento con láser o bevacizumab. Los resultados mostraron que:

- Bevacizumab es superior al láser para el tratamiento de ROP 3+ en zona I.
- La retina periférica continúa su vascularización después del tratamiento con bevacizumab (con el láser dicha retina queda avascular).
- La recurrencia de ROP post-tratamiento es menor que con el láser (4% de recurrencia con Bevacizumab y 22% con láser).
- Posibilidad de tratamiento sin tener que estar en quirófano (no precisa anestesia general).
- Inconvenientes: se desconoce dosis adecuada, momento de aplicación y perfil de seguridad.

El tratamiento actual con bevacizumab (de uso compasivo: off label) está indicado en las siguientes situaciones (140):

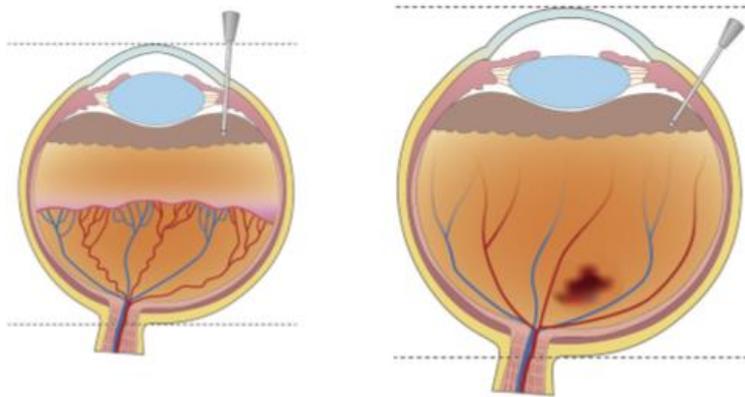
- ROP tratada en 360° con láser y riesgo de progresión con amenaza de pérdida visual, si no hay fibrosis marcada y persiste el componente neovascular.
- ROP en la que no se pueda aplicar láser (mala midriasis, opacidad de medios).

- ROP que va a ser tratada con vitrectomía como tratamiento asociado.
- ROP estadio 3 en zona I con plus

Aunque podría detener la progresión de la enfermedad al bloquear el VEGF, su uso en los estadios 1 y 2 no está indicado debido a que el VEGF es necesario también para el desarrollo normal de la vascularización retiniana (155). En los estadios 4 y 5 su uso es controvertido ya que puede acelerar la progresión del desprendimiento de retina al precipitar mayor tracción retiniana (156). Hay casos descritos de su uso en estadio 4 como tratamiento inicial con buenos resultados sin necesidad de cirugía, pero se requieren más estudios para comprobar su eficacia y seguridad (28, 157).

Las pautas de tratamiento con bevacizumab podemos resumirlas en los siguientes puntos:

- La dosis inicialmente recomendada es de 0'625 mg en 0'025 mL(13). Pero algunos estudios aplican dosis menores con buenos resultados (158).
- Se puede aplicar en quirófano o en la unidad de Neonatología con medidas de asepsia adecuadas. Se puede hacer sin anestesia general (140).
- La inyección debe hacerse a nivel temporal, 1'5-2 mm posterior al limbo, a nivel de la pars plicata, ya que la pars plana no está totalmente desarrollada en los recién nacidos. Además, debe hacerse con una inclinación casi perpendicular al globo ocular para evitar dañar el cristalino o la retina (155, 159).



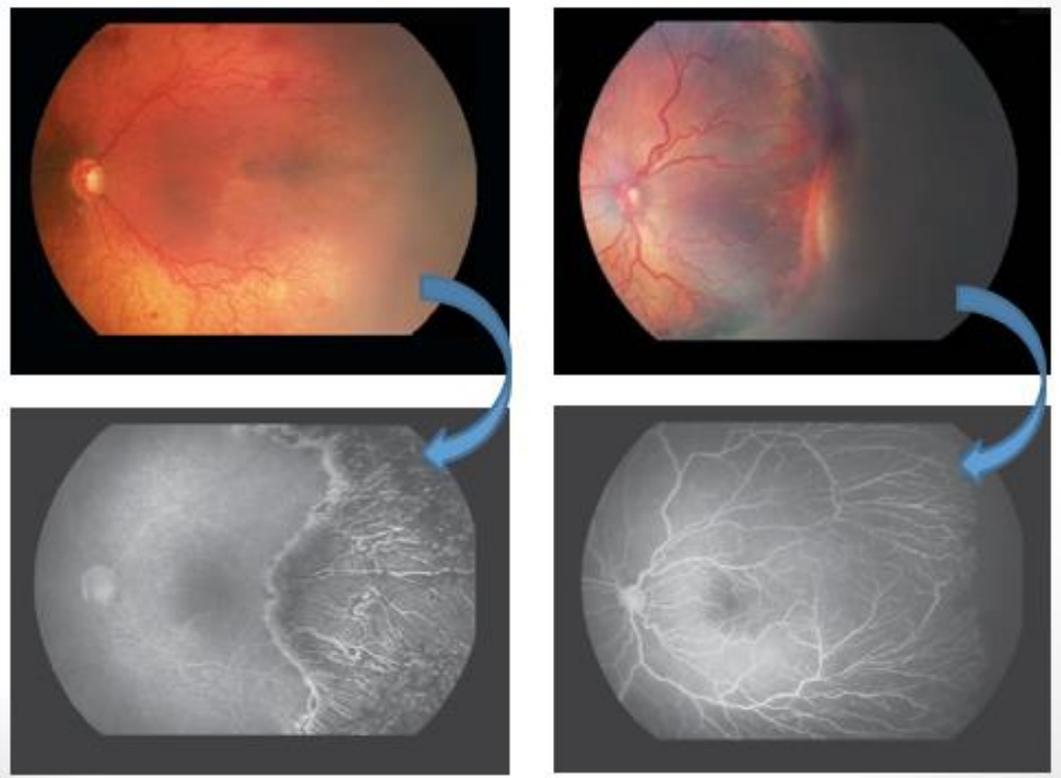
*Figura 5. Esquema de cómo debe hacerse la inyección intravítrea. En la imagen de la izquierda vemos el caso de un paciente prematuro; en la de la derecha la forma de inyección normal en los adultos.*

- En el postoperatorio se aplican corticoides y antibióticos tópicos. Se revisa a los 7-10 días post-tratamiento (140).
- Algunos autores lo aplican en monoterapia, otros recomiendan la combinación con la fotocoagulación láser (150, 160).

El tratamiento con antiVEGF en los casos indicados tiene ventajas respecto al láser:

- El tiempo de aplicación de la inyección puede ser inferior a los 30 minutos. En cambio, el tratamiento con láser puede llevar más de 2 horas (30).
- En los casos de AP-ROP, se ha observado respuesta parcial con evolución a desprendimiento de retina a pesar del tratamiento con láser (18). El tratamiento aislado o combinado con anti-VEGF en estos casos obtiene mejor respuesta (161-163).

- La retina puede continuar su vascularización y, por ello, se desarrollan menos errores refractivos y afectación de campo visual respecto al tratamiento con láser (26, 159, 164, 165). Este es un aspecto controvertido pues, aunque es cierto que comparado con el láser la retina puede continuar la vascularización, ésta no se produce de forma completa. Por ello se recomienda, aplicar el tratamiento concomitante con láser para tratar la retina residual avascular y evitar la reactivación o recurrencia de la ROP a partir de esa retina avascular no tratada (23, 150, 160, 161).

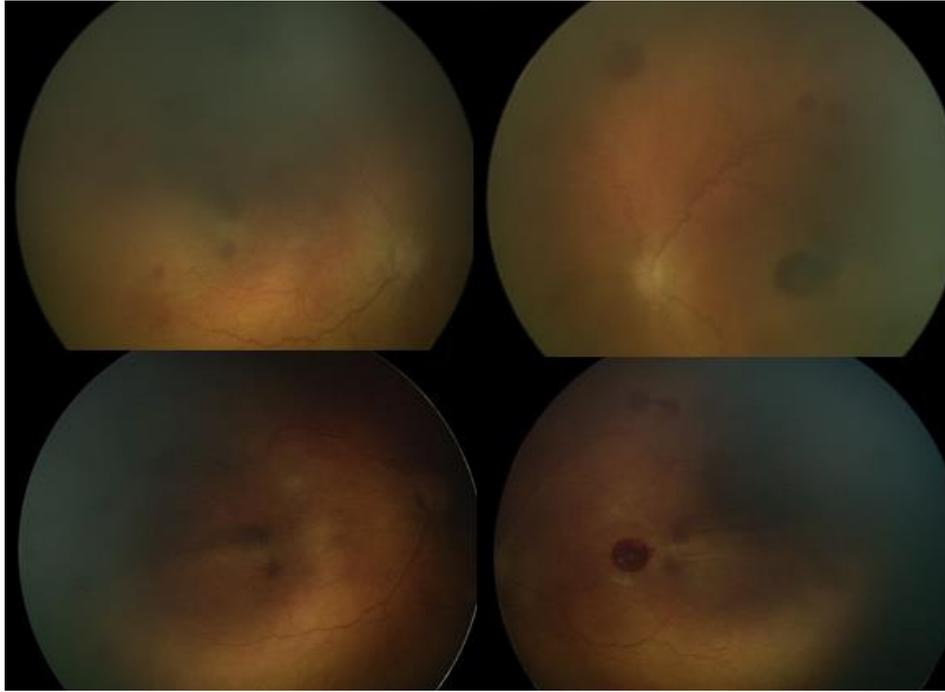


*Imágenes 14-17. Vascularización retiniana tras tratamiento de la ROP. Las imágenes de la izquierda corresponden a un paciente tratado con láser y las de la derecha con bevacizumab. Vemos cómo, tras la administración del antiVEGF, la vascularización continúa hacia la periferia.*

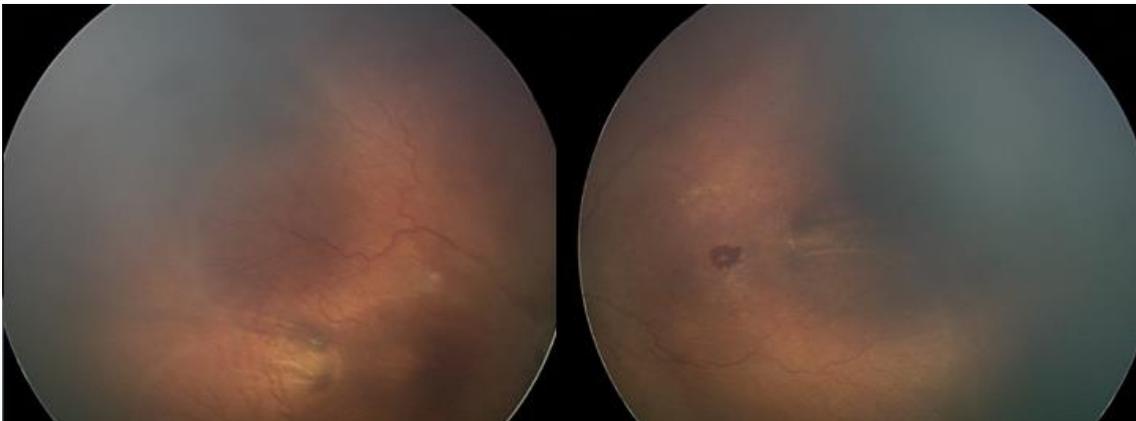
Pero no todo son ventajas, hay algunos aspectos importantes que debemos tener en cuenta. En primer lugar, deben ser consideradas las consecuencias a nivel sistémico ya que puede provocar efectos adversos en otros órganos en desarrollo que dependen del VEGF como el riñón, cerebro, pulmones, etc (155, 158). El paso a la circulación sistémica queda demostrado en estudios que detectan que los niveles de VEGF en sangre se ven disminuidos tras la inyección de bevacizumab hasta 7-8 semanas (158, 166-168). El ranibizumab, en cambio, tiene menor efecto sistémico; disminuye los niveles de VEGF en sangre durante menos tiempo entre 1 semana y 1 mes (169, 170). Además, hay casos descritos de efecto bilateral con inyecciones unilaterales de anti-VEGF (166, 171).

En segundo lugar, la reactivación de la ROP es un efecto frecuente descrito tanto con bevacizumab como con ranibizumab (171-173) y, por tanto, pueden ser necesarias más de una inyección o combinarlo con el tratamiento convencional con láser para frenar la progresión de la ROP; así como hacer un seguimiento más estrecho y durante más tiempo (24).

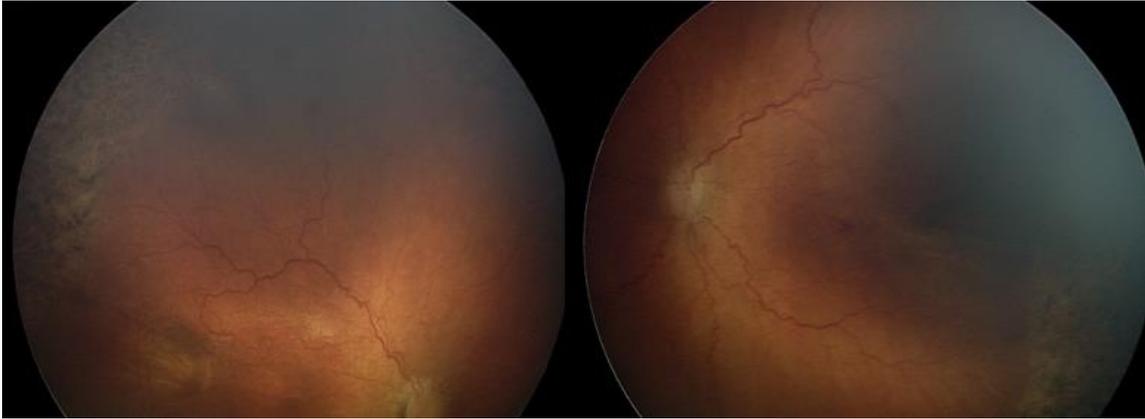
Por último, no es un tratamiento exento de complicaciones oculares. Hay casos descritos de isquemia coroidea, desprendimiento de retina exudativo, membrana epirretiniana, desprendimiento de retina traccional a pesar de que regrese la actividad neovascular (155, 173). Además, la retina periférica puede permanecer avascular y los vasos de la extrema periferia pueden nunca desarrollarse con las complicaciones a corto y largo plazo que eso supone (23, 155, 174).



*Imágenes 18-21. AP-ROP. Las dos imágenes superiores son previas al tratamiento con antiVEGF. Las imágenes inferiores son un mes después del tratamiento. Observamos la menor tortuosidad, el vítreo ha aclarado y los vasos han avanzado.*



*Imágenes 22 y 23. AP-ROP a los dos meses del tratamiento con antiVEGF. Observamos cómo los vasos pasan de zona I y las hemorragias están en resolución.*



*Imágenes 24 y 25. Fotocoagulación láser. Una vez que los vasos pasan de la zona I, podemos aplicar el tratamiento convencional con láser.*

#### **1.7.2.4. Cirugía**

En los estadios 4 y 5 encontramos desprendimiento de retina ya sea total o parcial. Para su tratamiento se requiere cirugía vítreoretiniana (vitrectomía) para eliminar la tracción de las proliferaciones fibrovasculares (18).

### **1.8. COMPLICACIONES Y SECUELAS VISUALES**

#### **1.8.1. Secuelas estructurales: cambios anatómicos**

##### **1.8.1.1. Mácula y CFNR**

Ver apartado 1.6.5.1 Tomografía óptica de coherencia (OCT)

### **1.8.1.2. Retina periférica**

Se ha observado mayor frecuencia de desgarros y degeneraciones en la retina periférica de los pacientes prematuros, con la posibilidad de roturas y desprendimiento de retina a largo plazo, de forma espontánea o tras cirugía de cataratas (175, 176).

### **1.8.2. Reactivación o recurrencia de la ROP**

La recurrencia o reactivación de la ROP puede producirse tanto en pacientes tratados con láser como en aquéllos tratados con antiVEGF, en monoterapia o en combinación con láser (24). La reactivación tras el tratamiento con antiVEGF tiende a ocurrir más tarde que con el tratamiento láser (en torno a la semana 54). Con el tratamiento láser se produce atrofia de la retina periférica secundaria a la cicatrización de la fotocoagulación; con el tratamiento antiVEGF la vascularización no es completa hasta la ora serrata y, por tanto, puede aparecer reactivación de la ROP meses o años después con el riesgo añadido del desprendimiento de retina (23).

### **1.8.3. Isquemia del segmento anterior**

Es una complicación poco frecuente, pero hay que tenerla en cuenta debido a que puede tener un efecto transitorio o producir secuelas graves y permanentes. Se produce como consecuencia del tratamiento con fotocoagulación láser debido al daño térmico sobre las arterias ciliares posteriores largas. Se puede manifestar con edema corneal, hifema, sinequias posteriores, glaucoma, catarata, queratopatía en banda e, incluso, hipotonía y ptosis bulbi (153, 177, 178).

#### 1.8.4. Defectos refractivos

Los defectos refractivos más comunes en los pacientes prematuros son la miopía y el astigmatismo. Su aparición se cree relacionada con la severidad de la ROP, aunque se desconocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos responsables (179, 180). Se cree que pueden estar relacionados con la restricción del crecimiento tanto del segmento anterior como posterior del globo ocular como consecuencia de la prematuridad y de la ROP (165, 181, 182). Concretamente, hay varios parámetros que pueden alterarse en la ROP y condicionar la aparición de defectos refractivos: aumento de la curvatura corneal, mayor poder refractivo del cristalino (mayor grosor cristaliniano), disminución de la profundidad de la cámara anterior y aumento de la longitud axial (165, 179). Es frecuente encontrar en estos pacientes defectos refractivos a pesar de una longitud axial normal pues se cree que la asociación es mayor con la alteración en los componentes ópticos del segmento anterior (179, 183).

La zona de ROP y la enfermedad plus tienen poco efecto sobre la aparición de miopía y astigmatismo, en cambio, la ectopia macular se aprecia con más frecuencia en ojos con defectos refractivos (miopía y astigmatismo) y además, defectos altos (más de 5 dioptrías de miopía y más de 2 dioptrías de astigmatismo) (180, 184, 185).

El tipo de tratamiento si puede influir en la aparición de los errores refractivos. En el estudio CRYO-ROP (8), observaron que es la severidad de la ROP, y no el tratamiento, la causa de la aparición de miopía. En cambio, los resultados del ETROP (180, 184, 185) mostraron que la mayoría de los pacientes con ROP desarrolló miopía y que, en el grupo tratado con láser, la incidencia era mayor que en aquellos en los que la ROP regresó y no precisó tratamiento. Además, al comparar crioterapia con láser se observa que la incidencia de miopía es menor con el tratamiento láser (143, 186). Los mecanismos por los que el láser altera la emetropización del ojo se creen relacionados con la ablación retiniana que impide que se liberen las señales de crecimiento locales para el correcto desarrollo de las estructuras del segmento anterior (165).

Respecto a los fármacos antiangiogénicos, el estudio BEAT-ROP (13) encuentra más casos de miopía y de miopía elevada en el grupo tratado con láser. La incidencia de miopía en el grupo tratado con antiVEGF fue similar a la encontrada en el grupo de ROP con regresión espontánea del ETROP. Se cree que esto es debido a que la terapia antiVEGF no interfiere, a diferencia del láser, con el desarrollo normal de las estructuras del segmento anterior que contribuyen a la emetropización del ojo (165, 186).

### **1.8.5. Estrabismo**

En los pacientes que participaron en el estudio ETROP (10), la aparición de estrabismo tuvo una prevalencia del 42%. Entre los posibles factores de riesgo relacionados encontramos el nacimiento prematuro, el bajo peso al nacer y la severidad de la ROP. Además, está muy influenciado por otras complicaciones oculares de la ROP (defectos refracción, ambliopía, anisometropía) y por el posible daño neurológico asociado (187).

### **1.8.6. Catarata**

El desarrollo de cataratas es una complicación documentada con frecuencia desde que se inició la terapia con fotocoagulación láser; en el estudio CRYO-ROP no se observó dicha complicación (188).

El mecanismo fisiopatológico es desconocido pero se cree relacionado con la isquemia del segmento anterior (188). Otras posibles causas podrían ser la membrana retrolental de los estadios avanzados de ROP (poco frecuente hoy en día) o las quemaduras accidentales inadvertidas durante la aplicación del tratamiento (las quemaduras sobre el cristalino durante el tratamiento llevarían a la aparición de una catarata precoz) (189).

En cuanto al tipo de láser, se ha observado que el láser argón debido a su longitud de onda más corta se absorbe más que el láser diodo que posee una longitud de onda más larga y, por ello, se cree que el láser diodo tiene menor incidencia de cataratas (189).

### **1.8.7. Glaucoma**

En los pacientes prematuros podemos encontrar dos tipos principales de glaucoma. Por un lado, podemos encontrar glaucoma de ángulo cerrado secundario al desprendimiento de retina de los estadios avanzados. Éste se produce como consecuencia del empuje de la membrana retrolental que desplaza el diafragma iris-cristalino hacia delante, llevando a la aparición de un ángulo estrecho con cámara anterior poco profunda. Pero también podemos encontrar glaucoma primario de inicio tardío en los pacientes prematuros (190). Este tipo de glaucoma primario de ángulo abierto podría estar relacionado con la configuración del iris en estos pacientes pues un estudio llevado a cabo con OCT muestra que el iris en los pacientes con ROP tiene una configuración más convexa (191).

A la hora de medir la presión intraocular (PIO) en este tipo de pacientes debemos tener en cuenta algunos hallazgos. Un estudio prospectivo mostró que, en los primeros meses tras el nacimiento prematuro, la PIO y el grosor corneal central tienden a ser menores cuando no hay ROP y que, en los casos en los que se observa PIO elevada ésta se encuentra relacionada con valores de grosor corneal central más altos (192). Además, se ha observado que, cuanto menor es la edad gestacional, mayor es la PIO y el grosor corneal central (193).

### **1.8.8. Disfunción visual cerebral (CVI)**

Actualmente, la disfunción visual cerebral (Cerebral Visual Impairment: CVI) se considera la principal causa de déficit visual en la infancia en los países desarrollados, con una prevalencia del 45% (194).

La disfunción visual cerebral se define clásicamente como una pérdida de visión bilateral con una estructura ocular normal y es debida a una alteración retroquiasmática del sistema nervioso central (195, 196).

Puede tener múltiples causas y la prematuridad es un factor de riesgo muy relacionado (194). La prematuridad puede afectar tanto a la vía visual anterior (retina y nervio óptico) como posterior (corteza visual primaria, núcleo geniculado lateral). La vía visual anterior se afecta por la ROP y la vía visual posterior puede verse afectada debido a la hipoxia perinatal, la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular entre otras (196-199).

Sus manifestaciones clínicas son muy variables ya que pueden verse alteradas diferentes capacidades visuales (agudeza visual, campo visual, percepción del movimiento, manejo de la escena visual compleja, movimiento corporal guiado por la visión, atención visual y reconocimiento de la imagen percibida). Entre los signos que podemos encontrar en la exploración oftalmológica está la atrofia óptica, los defectos campimétricos o el nistagmo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan una exploración normal y lo que padecen es una dificultad funcional visual, es decir, dificultad para las tareas relacionadas con la visión (ataxia óptica, simultagnosia, agnosia visual, prosopagnosia, etc). Estas manifestaciones van a depender de la zona cerebral afectada (194, 200, 201).

El diagnóstico precoz de este síndrome de disfunción visual cerebral es imprescindible, pero suele pasar desapercibido si no se piensa en él. No existe

una prueba clínica ni complementaria que lo confirme, por lo que suele ser un diagnóstico de exclusión (202).

Para facilitar el diagnóstico se han desarrollado diversos cuestionarios de screening (199, 203-206).

En el cuestionario desarrollado por Gordon Dutton (207, 208) aparecen 51 ítems. Las diferentes preguntas, además de intentar identificar el problema, pretenden indicar en qué campo está la alteración. Las preguntas están divididas en siete grupos: disfunción del campo visual, disfunción en la percepción del movimiento, dificultad en el manejo de una escena visual compleja, disfunción en el movimiento corporal guiado por la visión, disfunción en la atención visual, alteraciones en el comportamiento asociadas a entornos complejos y habilidad en el reconocimiento de la imagen percibida.

En España también se ha desarrollado un cuestionario de screening llamado PreViAs (Preverbal Visual Assessment) que está dirigido a pacientes en edad pre-verbal (209, 210). En este cuestionario, las distintas preguntas también van dirigidas a un aspecto determinado de la función visual: comunicación visual, atención visual, coordinación viso-motora y procesamiento visual.

En cuanto a su tratamiento, debe hacerse de forma coordinada con los distintos profesionales implicados (oftalmólogos, ópticos, neuropediatras, rehabilitadores, profesionales de educación especial, etc) (194).





## **2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



La retinopatía del prematuro (ROP) es una patología con un gran impacto social y económico ya que puede tener graves consecuencias visuales. Para prevenir la ceguera causada por la ROP es necesario un tratamiento a tiempo el cual depende del correcto diagnóstico en los pacientes en riesgo (88).

Los factores de riesgo de los que se conoce una relación más estrecha con la ROP son la edad gestacional, el peso al nacer y la oxigenoterapia. Pero la relación de otros factores perinatales y postnatales con la ROP se encuentra en constante estudio.

En la actualidad, las guías de cribado recomiendan realizar examen oftalmológico a los pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional y/o 1500 gramos de peso al nacer. Estos criterios permiten identificar de forma correcta a los prematuros en riesgo de desarrollar ROP, pero a costa de realizar muchas exploraciones ya que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes examinados desarrolla ROP grave con necesidad de tratamiento (36, 90, 211, 212). Las exploraciones oftalmológicas no son inocuas para este tipo de pacientes, en ocasiones, pluripatológicos; por ello es fundamental realizarlas sólo en los pacientes con riesgo (101).

Debido a que los criterios de cribado actuales poseen una alta sensibilidad, pero una baja especificidad; surgen los modelos predictivos que tienen en cuenta otros factores de riesgo para intentar aumentar la especificidad del cribado y detectar así los pacientes con alto riesgo de ROP grave que precisen tratamiento y evitar el elevado número de exploraciones (94, 100). Los nuevos modelos de cribado están basados, fundamentalmente, en el concepto de la ganancia ponderal postnatal (muy relacionado con los valores de IGF-1) (72, 92, 213).

Estos modelos de cribado son complementarios, en ningún caso sustituyen a los criterios actuales. Además, previo a su utilización de forma universal, es necesario que sean validados de forma externa en las distintas poblaciones (90). En nuestro estudio, nos basamos en el algoritmo WINROP para valorar su aplicación en nuestro medio.

La aplicación del tratamiento precoz con fotocoagulación láser tras los resultados del estudio ETROP, ha hecho que disminuya notablemente la presencia de estadios avanzados de ROP que lleven a la ceguera. Además, gracias al tratamiento con antiVEGF, existe una nueva modalidad terapéutica efectiva para los casos de ROP agresiva posterior (AP-ROP) que responden menos al láser.

Podemos resumir los objetivos de nuestro estudio en los siguientes puntos:

1. Conocer la incidencia de la ROP en nuestro medio.
2. Conocer la gravedad de la ROP en nuestro medio.
3. Estudiar la relación de los principales factores de riesgo clínicos con la ROP.
4. Conocer la evolución de los pacientes con ROP tras el tratamiento.
5. Validar la aplicación de los nuevos modelos predictivos de cribado en nuestra población.

En definitiva, el objetivo de este estudio es incrementar el conocimiento de una patología que tiene un gran impacto social para así evitar en la medida de lo posible sus repercusiones en el desarrollo visual de estos pacientes.





### 3. MATERIAL Y MÉTODO



### **3.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Estudio descriptivo/analítico, observacional, retrospectivo de enero de 2014 a diciembre de 2015 en el Hospital Materno Infantil de Málaga (Hospital Regional Universitario de Málaga).

Se trata de crear una base de datos anónima de los sujetos a estudio formada por el conjunto de datos relacionados con el desarrollo de ROP a partir de la información obtenida de los historiales médicos.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga.

### **3.2. MATERIAL: sujetos de estudio**

Los sujetos a estudio van a ser aquéllos pacientes recién nacidos de forma prematura en el centro (Hospital Materno Infantil de Málaga: HMI) con riesgo de desarrollar ROP.

Como criterios de inclusión, nos hemos basado en las recomendaciones actuales más consensuadas (87) para el cribado de la ROP. Por tanto, han sido incluidos aquéllos recién nacidos con:

- Edad gestacional igual o inferior a 32 semanas y/o
- Peso al nacer inferior a 1500 gramos o entre 1500 y 2000 gramos si han requerido oxigenoterapia o han tenido una evolución inestable (a juicio de Neonatología).

Además, todos ellos presentaban síndrome de distrés respiratorio con enfermedad de membrana hialina (EMH) confirmada mediante radiografía de tórax.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban alguna de las siguientes características:

- Imposibilidad de finalizar el periodo de cribado en nuestro centro por exitus o traslado a su centro de origen (el HMI es centro de referencia de toda la provincia de Málaga y de la ciudad de Melilla).
- Historia clínica incompleta (falta de registro de alguno de los datos incluidos en el estudio por parte de Neonatología u Oftalmología).
- Registro semanal ponderal incompleto (falta de registro del peso semanal en más de una ocasión).
- Presencia de patología ocular o sistémica concomitante que pudiera interferir con la maduración vascular retiniana o con el desarrollo de ROP.

### **3.3. MÉTODO**

Recogida de datos de las historias clínicas para crear una base de datos que caracteriza clínica y demográficamente a los sujetos de estudio y sobre ella realizar posteriormente el análisis estadístico.

#### **3.3.1. Recogida de datos**

Para la recogida de datos se han utilizado tanto las historias clínicas informatizadas (de los programas informáticos Diraya Especializado o DAH y Aqua) como las escritas en papel de los Servicios de Neonatología y Oftalmología Infantil del HMI de Málaga de aquéllos pacientes nacidos entre enero de 2014 y diciembre de 2015.

Los datos recopilados de cada paciente e incluidos en la base de datos son los siguientes:

- Variables relacionadas con el paciente:
  - ID → Identificador para diferenciar a cada sujeto a estudio de forma anónima.
  - Fecha de nacimiento (FN) → todas ellas comprendidas dentro del periodo de estudio (de enero de 2014 a diciembre de 2015 ambos incluidos).
  - Sexo → varón o mujer
  - Edad gestacional (EG) → determinada por el Neonatólogo basándose en la fecha de la última regla (FUR) y ecografía fetal precoz.
  - Peso al nacer (PN) → expresado en gramos
  - Reanimación → si precisó reanimación cardiopulmonar (RCP) al nacer. Posibles valores: si/no.
  - Test de Apgar → este test puede tomar valores entre 0 y 10 basándose en la evaluación clínica del recién nacido siguiendo los criterios definidos en la tabla.

SIGNO	0 puntos	1 punto	2 puntos
<b>Coloración</b>	Cianótico o pálido	Cianosis en extremidades	Normal (rosado)
<b>Respiración</b>	Ausente	Débil (lenta, irregular)	Fuerte
<b>Frecuencia cardiaca (pulso)</b>	Ausente	<100	>100
<b>Reflejos</b>	Ausentes	Quejido, mueca, llanto débil al ser estimulado	Tos, estornudo, llanto, pataleo al ser estimulado
<b>Tono muscular</b>	Flácido	Leve flexión	Movimientos activos

*Tabla 5. Test de Apgar. Criterios para el cálculo de la puntuación. Se realiza dicho cálculo al minuto 1 y 5 del nacimiento.*

- Patología sistémica → otras patologías relacionadas con la prematuridad que presente el paciente además de la ROP. Los

posibles valores que puede tomar esta variable en nuestro estudio son:

- Cardiología → ductus arterioso persistente (DAP) principalmente
  - Neurología → leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular
  - Digestivo → enterocolitis necrotizante, hernias, perforación
  - Hematología → anemia y coagulopatías
  - Endocrinología → trastornos metabólicos como la hiperglucemia.
- Variables relacionadas con el embarazo:
- Parto múltiple → posibles valores: si/no.
  - Tipo de parto → posibles valores: eutócico/cesárea.
  - Corioamnionitis → la presencia de corioamnionitis se diagnostica por la clínica materna, el análisis histológico de la placenta y el hemocultivo en el feto al nacer. Posibles valores: si/no.
- Variables relacionadas con el ingreso en la Unidad de Neonatología:
- FiO<sub>2</sub> máxima → fracción inspirada de oxígeno, es decir, la concentración de oxígeno en la mezcla de aire inspirado. Hace referencia al nivel de concentración de oxígeno máximo que ha recibido durante su ingreso hospitalario. Puede tomar valores de 21% a 100%.
  - Días de tratamiento con O<sub>2</sub> → el número de días que ha estado recibiendo oxigenoterapia.
  - Días de ingreso → el número de días que ha permanecido ingresado en el hospital desde su nacimiento.
  - Ganancia ponderal → expresada en gramos
    - Semanal (para evaluar el algoritmo de cribado WINROP)
    - En el primer mes de vida (para evaluar otros posibles algoritmos de cribado)

- Dosis total cafeína → expresada en miligramos (mg). La cafeína se emplea como estimulante respiratorio en los recién nacidos como tratamiento de las pausas de apnea. Suele aplicarse en dosis creciente según el peso del paciente y se administra hasta que cesan las pausas de apnea o hasta la semana 34 de edad gestacional corregida.
  - EG cuando alarma WINROP → edad del paciente expresada en semanas de edad gestacional corregida cuando el algoritmo WINROP indica la alarma de alto riesgo de desarrollar ROP. Cuando no indica riesgo de ROP, hemos dado el valor “0” a esta variable.
- Variables relacionadas con la exploración oftalmológica:
- Retinopatía → hemos establecido los siguientes valores teniendo en cuenta la clasificación actual de la ROP (ICROP):
    - 0 → cuando hay ausencia de retinopatía, es decir, no desarrolla ROP, la retina es madura en el momento de la exploración oftalmológica.
    - 1 → estadio 1 de ROP
    - 2 → estadio 2 de ROP
    - 3 → estadio 3 de ROP
    - 4 → estadio 4 de ROP
    - 5 → estadio 5 de ROP
    - 6 → AP-ROP (en la ICROP, la ROP agresiva posterior no adquiere la numeración “6”, es sólo la codificación establecida por nuestra parte para incluir este subtipo de ROP en la base de datos de nuestro estudio).

Para cada paciente, hemos usado como valor en esta variable el mayor grado de ROP que haya presentado (para así poder medir también la gravedad de la ROP).

- Zona → también siguiendo la clasificación actual de la ROP (ICROP), la dividimos en zona I, II o III. Hemos considerado en esta variable la zona retiniana más posterior en que se desarrolla retinopatía. Cuando no hay retinopatía (retina madura), hemos dado el valor de “0” en este apartado.
- PLUS → siguiendo los conceptos de la última clasificación de la ROP (ICROP 2005), hemos establecido los siguientes valores:
  - No → ausencia de plus
  - Preplus
  - PLUS
- Tratamiento → lo hemos codificado del siguiente modo:
  - No → no precisa tratamiento porque la retina es madura o porque presenta un estadio de ROP leve que no lo precisa (regresión de la ROP).
  - Láser → el tratamiento que precisó el paciente fue la fotocoagulación láser.
  - Anti-VEGF → el tratamiento que precisó el paciente fue la inyección intravítrea de Bevacizumab.
  - Cirugía → el paciente fue enviado al Centro de Referencia Nacional en estadios avanzados (ROP 4-5).
- EG primera exploración → edad del paciente expresada en semanas de edad corregida cuando se realiza la primera exploración de fondo de ojo.
- Número de exploraciones → el total de exploraciones de fondo de ojo que recibe cada paciente hasta la maduración retiniana completa o la regresión de la ROP.
- EG cuando aparece la ROP → edad del paciente expresada en semanas de edad corregida cuando se diagnostica la ROP. Si no

aparece ROP (retina madura), hemos dado el valor “0” en esta variable.

- EG en el estadio máximo de ROP → edad del paciente expresada en semanas de edad corregida cuando se diagnostica el mayor estadio de ROP. Si no aparece ROP (retina madura), hemos dado el valor “0” en esta variable.
- Peso cuando aparece la ROP → peso expresado en gramos cuando se diagnostica la ROP. Si no aparece ROP (retina madura), hemos dado el valor “0” en esta variable.
- Peso en el estadio máximo de ROP → peso expresado en gramos cuando se diagnostica el mayor estadio de ROP. Si no aparece ROP (retina madura), hemos dado el valor “0” en esta variable.
- O<sub>2</sub> máximo cuando aparece ROP → días que ha recibido oxigenoterapia cuando aparece la ROP. Si no aparece ROP (retina madura), hemos dado el valor “0” en esta variable.

### **3.3.2. Exploraciones oftalmológicas: Evaluación de la retinopatía del prematuro**

- **Primera exploración**

La indicación de la primera exploración la realiza el Neonatólogo por medio de una Hoja de Interconsulta (HIC) al Servicio de Oftalmología Infantil siguiendo los criterios de cribado actuales:

- Edad gestacional igual o inferior a 32 semanas y/o

- Peso al nacer inferior a 1500 gramos o entre 1500 y 2000 gramos si han requerido oxigenoterapia o han tenido una evolución inestable.

De forma general, en nuestro centro la primera exploración se lleva a cabo a las 4-6 semanas de nacimiento.

- **Seguimiento**

Los controles posteriores periódicos son indicados por el Oftalmólogo según los hallazgos de la primera exploración. A mayor estadio de gravedad o de inmadurez retiniana, menor será el intervalo entre exploraciones.

El protocolo que se lleva a cabo actualmente es el recomendado por la Sociedad Española de Oftalmología (87) ya comentado anteriormente (ver apartado 1.6 Diagnóstico).

- **Exploración oftalmológica**

En todos los pacientes la exploración oftalmológica la hemos realizado siguiendo los pasos que se muestran a continuación:

**1º: Ficha de registro**

Los pacientes a explorar se registraron previamente a ser explorados. En la ficha de registro se hace constar:

- a. Datos personales → nombre y apellidos, número de historia clínica
- b. Fecha de nacimiento
- c. Edad gestacional y peso al nacer

## **2º: Dilatación pupilar**

Se emplearon midriáticos con la mínima dosis eficaz para evitar los efectos secundarios, concretamente una asociación de bloqueadores parasimpáticos (tropicamida al 1% o ciclopentolato al 0'5 o 1%) con simpaticomiméticos (fenilefrina al 1 o al 2'5%).

## **3º: Preparación de la exploración**

- El prematuro se coloca en posición adecuada (decúbito supino) y con las medidas necesarias para evitar la pérdida de temperatura (se envuelve en una sábana o manta pequeña normalmente que además ayuda a mantener al paciente sujeto para evitar movimientos durante la exploración).
- A continuación, abrimos los párpados mediante un blefaróstato pediátrico y estéril para cada paciente.

## **4º: Exploración del fondo de ojo**

Se lleva a cabo mediante oftalmoscopia indirecta. Lo primero que se evalúa es el polo posterior y después la retina periférica (empleando indentación escleral si fuera preciso). Debe quedar anotado en la historia el grado de ROP si lo presenta, la zona y si existe enfermedad plus asociada.

Cuando la situación del paciente lo permitía, se llevaron a cabo fotografías con el retinógrafo (Retcam).



*Imagen 26. Captura de imágenes con RetCam para la evaluación de la ROP.*

### **3.3.3. Validación del algoritmo WINROP**

Para el estudio de la ganancia ponderal semanal (postnatal) y la validación del algoritmo WINROP, hemos seguido el siguiente procedimiento:

1º: Recogida de datos: con los datos de las historias clínicas de los pacientes (datos de las historias de la Unidad de Neonatología), hemos obtenido la ganancia ponderal semanal hasta el alta hospitalaria en cada uno de ellos. Han sido excluidos para esta variable:

- Pacientes con ganancia ponderal no fisiológica (hidrocefalia, retención no fisiológica de líquidos, malformaciones y otras patologías que puedan artefactar las medidas ponderales).
- Pacientes con edad gestacional al nacer superior a las 32 semanas, aunque cumplan el resto de criterios de cribado (por ejemplo, peso inferior a 1500 gramos) ya que el algoritmo no está diseñado para dichos casos.

- Pacientes en los que la historia esté incompleta y no se pueda obtener la ganancia ponderal semanal.

2º: Análisis del riesgo de ROP: utilizando la plataforma del algoritmo WINROP disponible online ([www.winrop.com](http://www.winrop.com)), introducimos de forma anónima y retrospectiva los datos de cada paciente (edad gestacional y peso al nacer, fecha de nacimiento y la medida del peso en gramos de cada semana) hasta la aparición de una “alarma” de alto riesgo de desarrollo de ROP, el alta hospitalaria, la semana 45 de edad gestacional o el cese del seguimiento oftalmológico. Al introducir estos datos, obtenemos para cada sujeto una gráfica con la ganancia ponderal semanal y, un aviso (“alarma”) en el caso en el que haya alto riesgo de desarrollar ROP en alguna de las semanas de seguimiento.

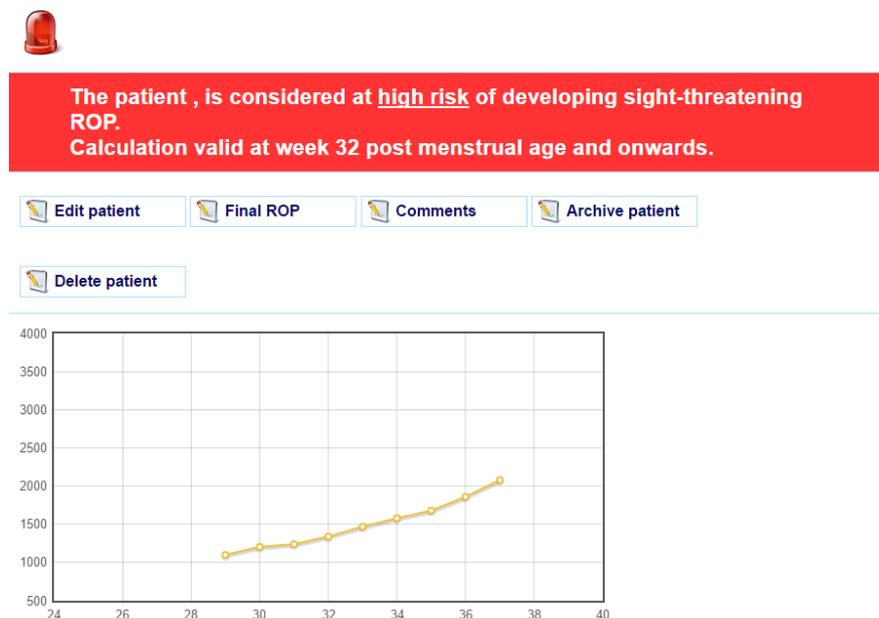


Figura 7. Alarma de riesgo WINROP.

3º: Validación del algoritmo en nuestra muestra poblacional: Calculamos con estos datos el porcentaje de pacientes en los que se genera una alarma de alto riesgo de ROP y en qué semana se genera dicha alarma.

Comparamos la edad gestacional en la que aparece el mayor estadio de ROP de cada paciente con la edad gestacional en la que aparece la alarma de alto riesgo según el algoritmo WINROP. También comprobamos si en los casos en los que no aparece la alarma de alto riesgo, realmente los pacientes no desarrollaron retinopatía. Comparamos así si el diagnóstico habría sido correcto y más precoz en caso de haber utilizado dicho algoritmo como criterio de cribado en nuestros pacientes en lugar de los criterios tradicionales.

### **3.3.4. Análisis estadístico**

Para el análisis de las variables de la base de datos y su relación con la ROP se han empleado técnicas estadísticas mediante el programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences software) versión V24.0

En primer lugar, realizamos la estadística descriptiva y para ello calculamos los estadísticos de centralización, dispersión y posición más habituales en las variables cuantitativas o numéricas (valores mínimo y máximo, media y desviación estándar). Para las variables cualitativas o nominales, en cambio, calculamos las distribuciones o tablas de frecuencia en las que los valores son expresados en frecuencias absolutas y de porcentaje.

En segundo lugar, realizamos el análisis inferencial mediante las tablas de contingencia para ver la relación de las distintas variables con la variable a estudio que en nuestro caso es la ROP. En cuanto a los test para valorar si la relación entre las variables es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), hemos empleado el test de la chi-cuadrado para la asociación entre las variables cualitativas, el test de la T Student como prueba paramétrica para la asociación entre las variables cuantitativas y el test de la U de Mann Withney como prueba no paramétrica para la asociación entre las variables cuantitativas. Para comparar los datos cuantitativos entre más de dos grupos, hemos utilizado el ANOVA (análisis de la varianza con un factor) como prueba paramétrica y el test de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica.

Ambos análisis los hemos realizado en dos fases. La primera, comparando las variables con los distintos estadios de ROP y, una segunda fase en la que hemos agrupado a los pacientes con ROP en grupos de gravedad. Estos grupos de menor a mayor gravedad son:

- ROP leve → estadios 1-2 de ROP
- ROP grave → estadio 3 y AP-ROP
- ROP muy grave → en este grupo se englobarían los estadios 4 y 5, pero al no haber casos en nuestra muestra lo hemos omitido en el análisis estadístico.

Hemos comparado las principales variables encontradas relacionadas con la ROP (edad gestacional, peso al nacer, oxigenoterapia y ganancia ponderal) entre los distintos grupos:

- Inmadurez vs ROP
- Inmadurez vs ROP leve
- Inmadurez vs ROP grave
- ROP lev vs ROP grave

En todos los casos, se ha considerado que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la significación del contraste ha sido inferior al 5% ( $p < 0.05$ ).

Por último, para analizar la validez del algoritmo WINROP en nuestra población hemos calculado la frecuencia de casos en los que se genera y no se genera la alarma de riesgo de ROP y los hemos comparado con los casos reales de ROP y no ROP para establecer así la sensibilidad y especificidad de dicho algoritmo, así como el valor predictivo positivo y negativo.







## 4. RESULTADOS



Durante este estudio transversal retrospectivo hemos evaluado una muestra compuesta por los recién nacidos prematuros nacidos entre enero de 2014 y diciembre de 2015 en el HMI de Málaga.

El total de pacientes prematuros nacidos que incluye esta tesis doctoral es de 266 pacientes. De ellos, 72 (27%) fueron excluidos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión: 43 (16'1%) por historia clínica incompleta, 25 (9'39%) por no cumplir criterios de cribado de ROP o por interrupción de seguimiento por traslado a otro centro y 4 (1'5%) por éxitus.

La muestra final está compuesta por 194 (72'9%) del total de nacidos prematuros con cribado oftalmológico y datos completos en la historia médica tanto oftalmológica como de neonatología.

Tras una parametrización de los datos de cada variable como explicamos anteriormente en el apartado 3, hemos procedido al análisis estadístico y hemos obtenido los resultados que detallamos a continuación según el tipo de variable.

Los resultados a la hora de evaluar la ROP, son respecto a los pacientes (2 ojos) ya que no hemos encontrado asimetría en ningún caso.

## 4.1. Análisis descriptivo

### 4.1.1. Variables cuantitativas

- Edad gestacional (EG)

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
EG	23	35	29	2'57	12

Tabla 6. Descriptivos edad gestacional.

Como observamos en la tabla anterior, la media de edad gestacional al nacer en nuestra muestra de estudio es de 29 semanas con una desviación estándar de 2'57. La edad mínima es de 23 semanas y máxima de 35.

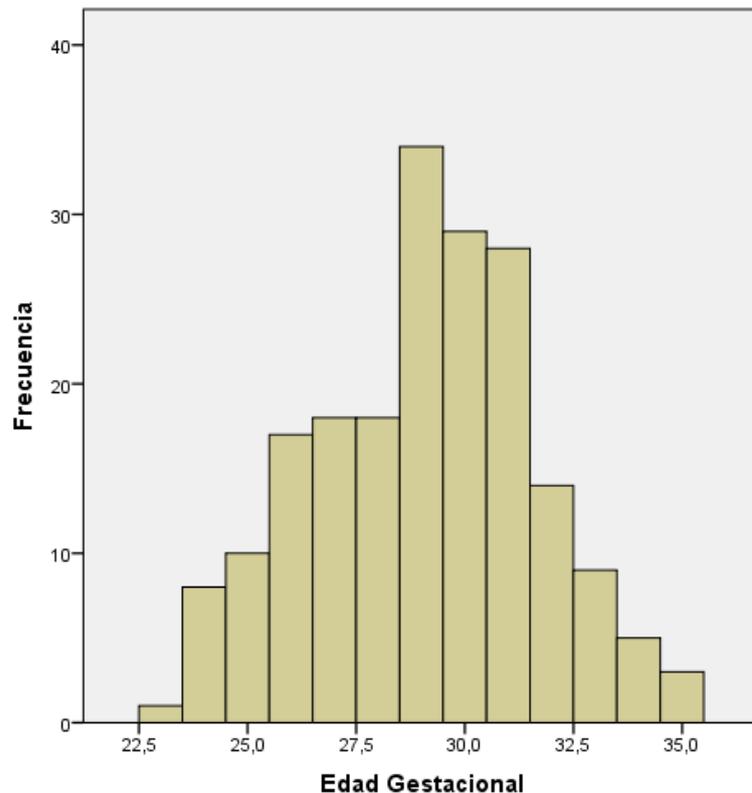


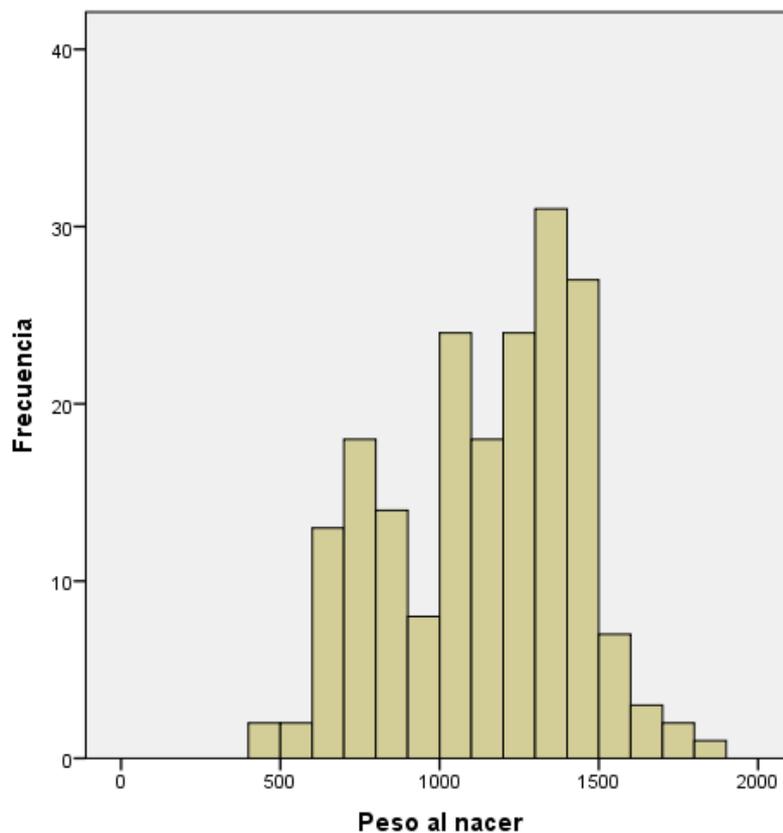
Figura 8: Histograma que representa la edad gestacional en nuestro estudio. Observamos como los pacientes tienen una media de edad gestacional de  $29 \pm 2'57$  semanas.

○ **Peso al nacer (PN)**

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
PN	440	1800	1130'57	292'02	1360

*Tabla 7. Descriptivos del peso al nacer.*

El peso al nacer ha presentado un mínimo de 440 gramos y un máximo de 1800 gramos. La media ha sido de 1130'57 gramos con una desviación estándar de 292'2.



*Figura 9: Histograma que representa la distribución de peso al nacer. El peso al nacer en nuestros pacientes se encuentra por debajo de los 1500g, con una media de  $1130 \pm 292$ .*

○ FiO<sub>2</sub> máxima

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
FiO <sub>2</sub> máx	21	100	32'58	16'64	79

Tabla 8. Descriptivos de la FiO<sub>2</sub> máxima.

La FiO<sub>2</sub> máxima (variable que representa la concentración de oxígeno máxima recibida durante su ingreso) podemos observar que tiene un valor máximo del 100% y mínimo del 21%. Respecto a la media, observamos que es del 32'50% con una desviación estándar de 16'64.

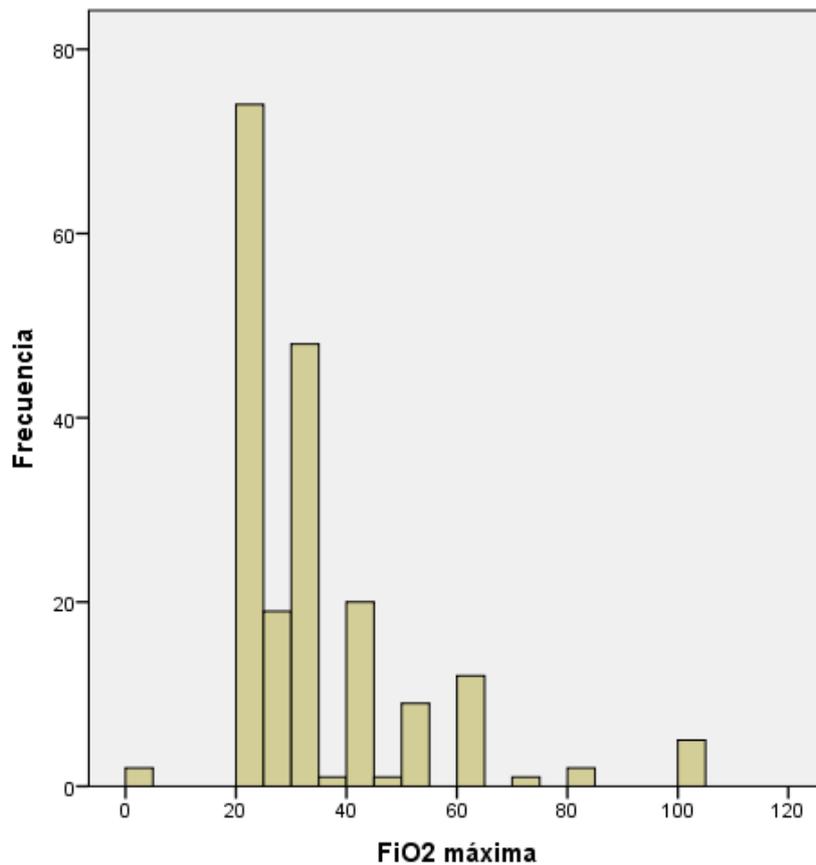


Figura 10. Histograma que representa la FiO<sub>2</sub> recibida. Los pacientes se encuentran por debajo del 40% de FiO<sub>2</sub> con una media del 32'5%.

○ Días de oxigenoterapia

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
Días O <sub>2</sub>	1	170	28	33'5	169

Tabla 9. Descriptivos de los días de oxigenoterapia.

De los días de ingreso, aquéllos que han recibido oxigenoterapia observamos que presentan una media de 28 días con una desviación estándar de 33 días. El máximo de días con oxigenoterapia ha sido 170 días.

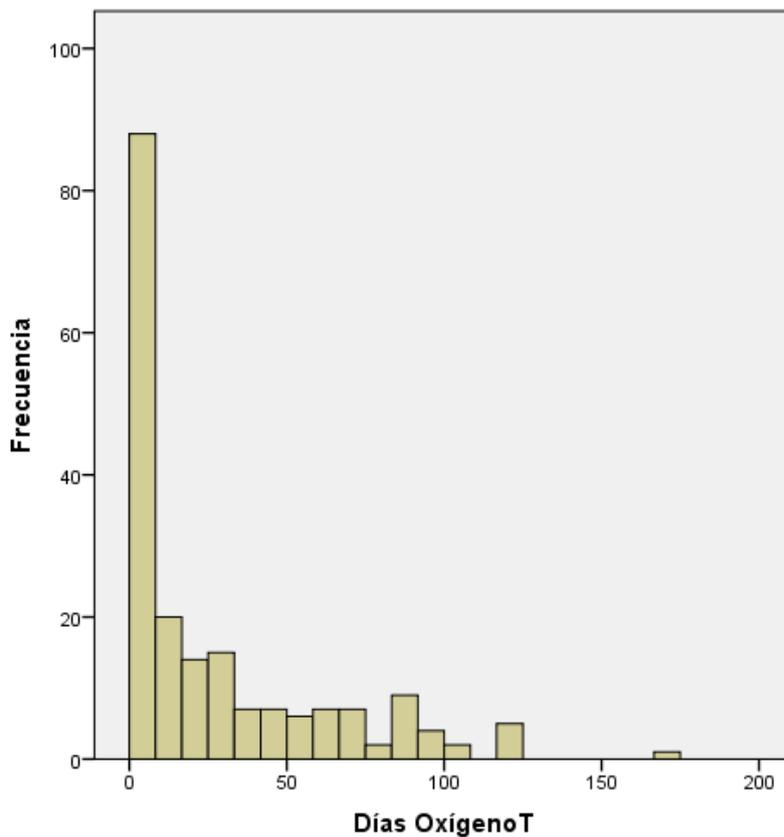


Figura 11. Histograma que representa los días de oxigenoterapia recibida por nuestros pacientes. Observamos como los pacientes han recibido oxigenoterapia durante una media de  $28 \pm 33$  días.

○ Días de hospitalización

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
Días hospitalización	16	170	57	29'2	154

Tabla 10. Descriptivos de los días de ingreso hospitalario.

En cuanto al tiempo de ingreso hospitalario, la media ha sido de 57 días con una desviación estándar de 29'2. El tiempo mínimo de ingreso ha sido de 16 días y el máximo 170 días.

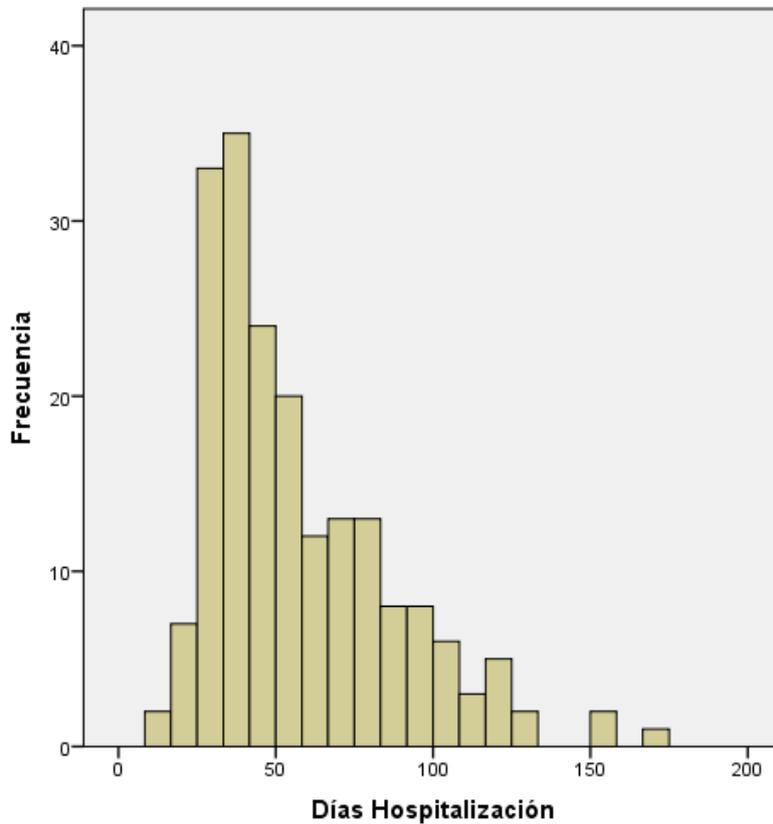


Figura 12. Histograma que representa los días de ingreso hospitalario. Observamos como los pacientes han estado ingresados una media de  $57 \pm 29$  días.

○ Dosis total de cafeína

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
Dosis cafeína	42	694	239	124'3	652

Tabla 11. Descriptivos de la dosis de cafeína recibida.

La dosis total de cafeína recibida durante su ingreso presenta una media de 239 mg con un mínimo de 42 y un máximo de 694 mg.

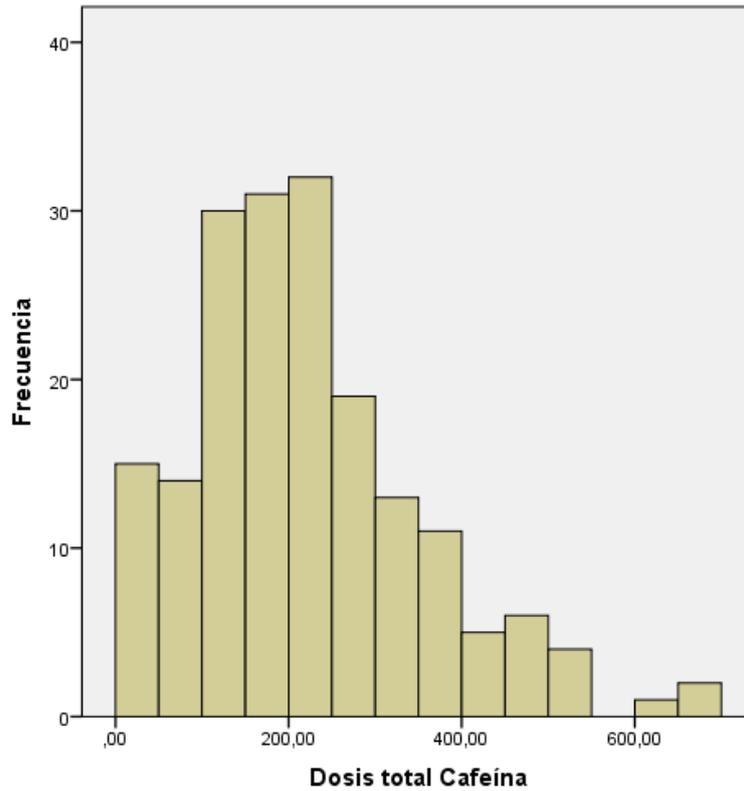


Figura 13. Histograma que representa la dosis total de cafeína recibida. Observamos como los pacientes han recibido una dosis media de cafeína de  $239 \pm 124$  mg durante su ingreso.

○ Edad gestacional de la 1ª exploración

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
EG 1ªExpl	30	40	34	2'08	10

Tabla 12. Descriptivos de la edad gestacional en la primera exploración.

La edad gestacional a la que se realiza la primera exploración oftalmológica presenta un valor mínimo de 30 semanas y máximo de 40 con una media de 34 semanas.

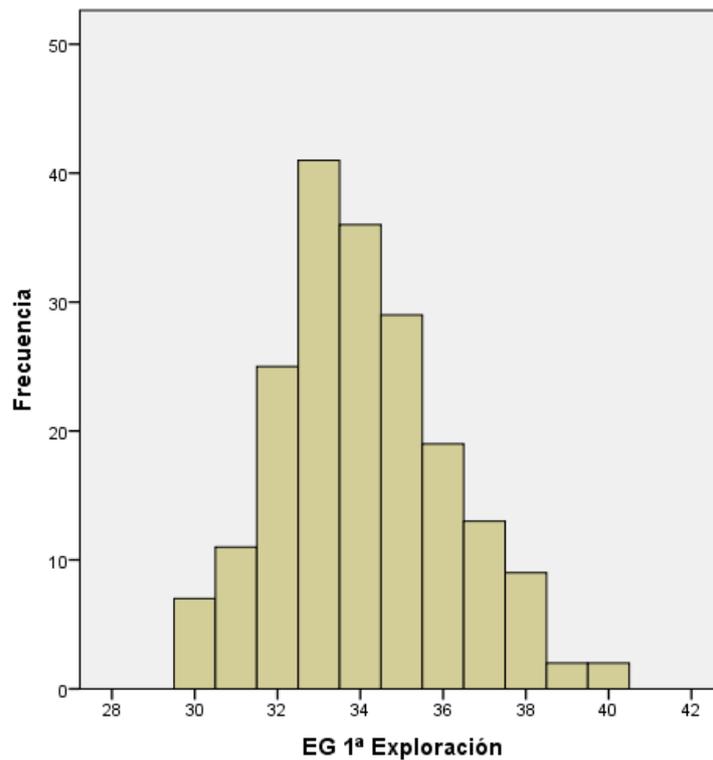


Figura 14. Histograma que representa la edad gestacional en el momento de la primera exploración oftalmológica. Observamos como los pacientes tiene una EG de  $34 \pm 2$  semanas cuando se lleva a cabo la primera exploración.

○ Número total de exploraciones

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
Nº Expl.	1	24	5	4'2	23

Tabla 13. Descriptivos del número de exploraciones.

La media del total de exploraciones necesarias ha sido de 5 con una desviación estándar de 4'2. Lo mínimo ha sido realizar una sola exploración y el máximo 24.

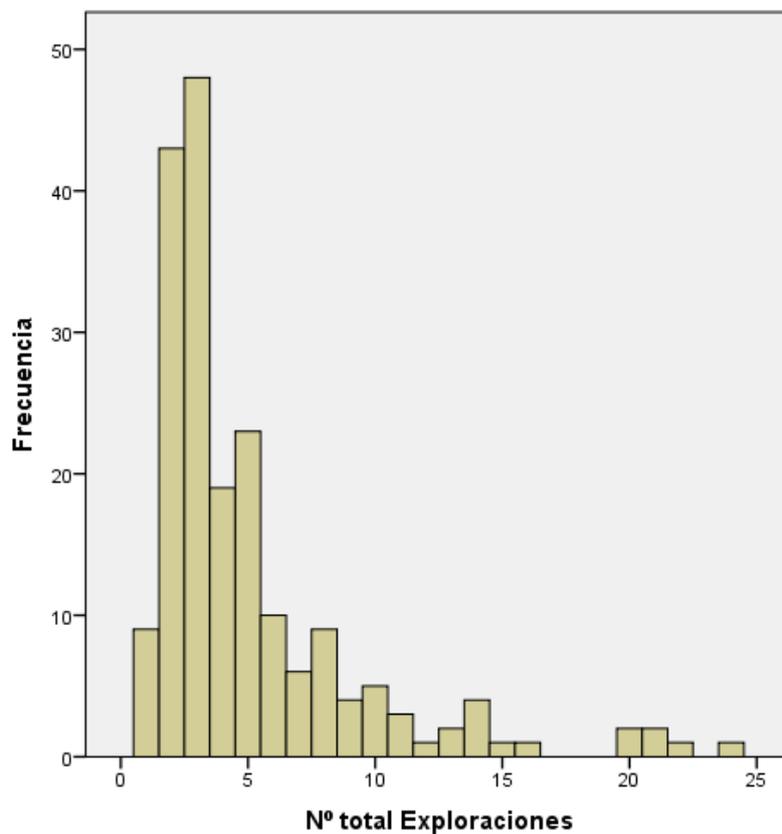


Figura 15. Histograma que representa la frecuencia del total de exploraciones realizadas en los pacientes del estudio. Observamos como los pacientes han precisado una media de  $5 \pm 4$  exploraciones.

○ Edad gestacional cuando se diagnostica la ROP

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
EG ROP	30	43	34	2	13

Tabla 14. Descriptivos edad gestacional al diagnóstico de ROP.

Cuando se diagnostica por primera vez la ROP los pacientes de nuestro estudio tienen un mínimo de 30 semanas de edad gestacional y un máximo de 43 semanas. La media de edad al diagnóstico de ROP es de 34 semanas con una desviación estándar de 2.

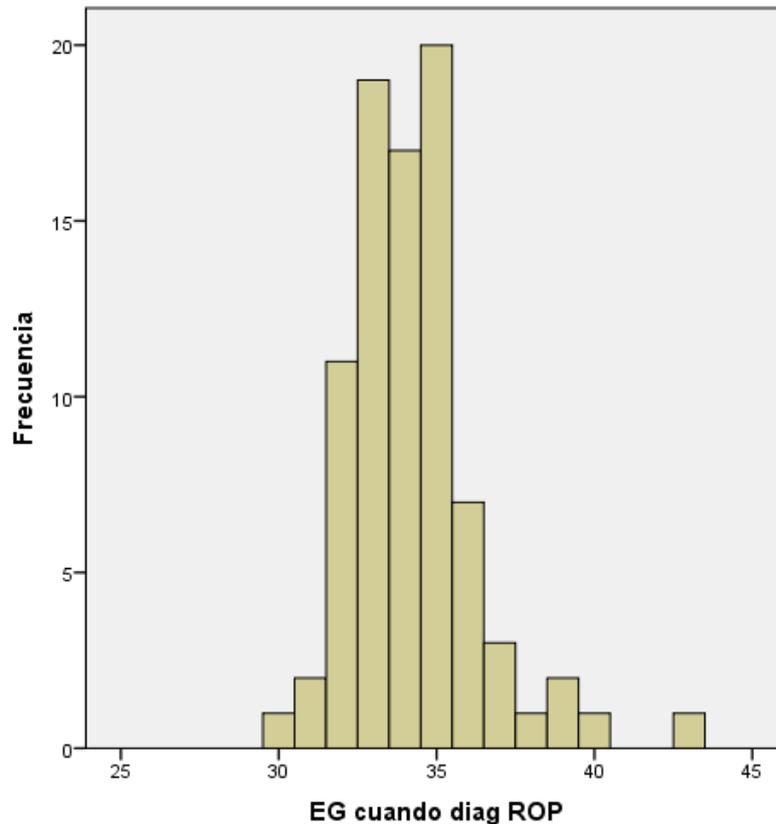


Figura 16. Histograma que representa la edad gestacional de los pacientes cuando se diagnostica la ROP. Observamos los pacientes tienen una media de  $34 \pm 2$  semanas en el momento del diagnóstico de ROP.

○ Edad gestacional cuando mayor estadio de ROP

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
EG ROPmáx	30	49	36	3'4	19

Tabla 15. Descriptivos edad gestacional cuando ROP más grave.

En el momento de ROP más grave, la media de edad es de 36 semanas. El mínimo de edad son 30 semanas y el máximo 49.

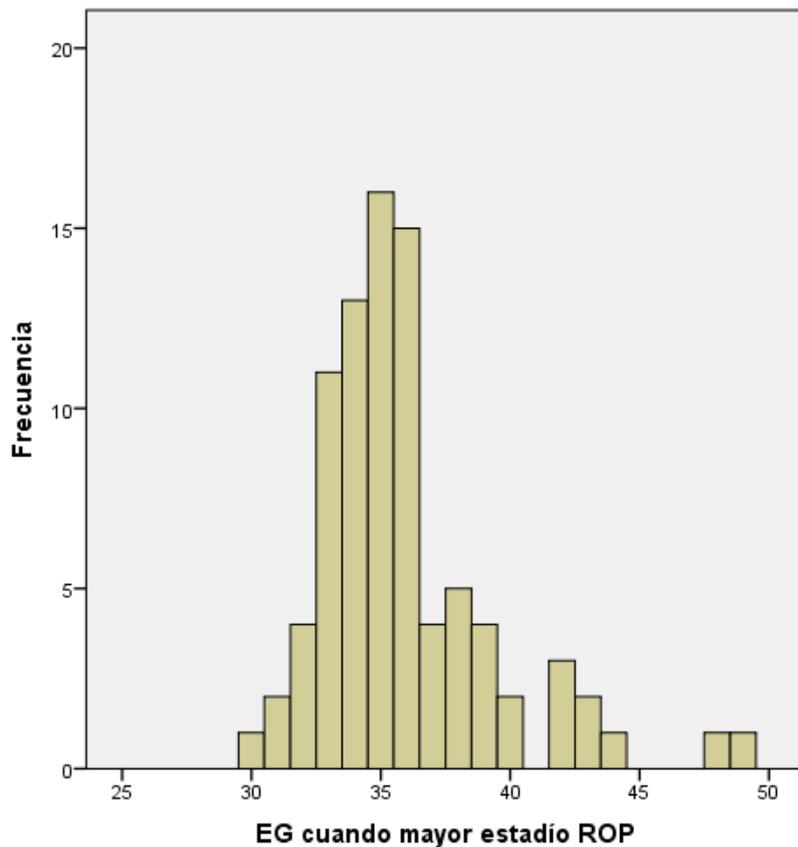


Figura 17. Histograma que representa la edad gestacional de los pacientes cuando presentan el estadio de ROP más grave. Observamos como los pacientes tienen una media de  $36 \pm 3$  semanas cuando desarrollan el estadio más grave de ROP.

○ Días de oxigenoterapia cuando diagnóstico de ROP

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
Días O <sub>2</sub> ROP	1	122	40	30	121

Tabla 16. Descriptivos tiempo oxigenoterapia al diagnóstico de ROP.

En el momento en que aparece la ROP, la media de oxigenoterapia recibida por los pacientes ha sido de 40 días con una desviación estándar de 30. El máximo de tiempo con oxigenoterapia en los pacientes con ROP ha sido de 122 días.

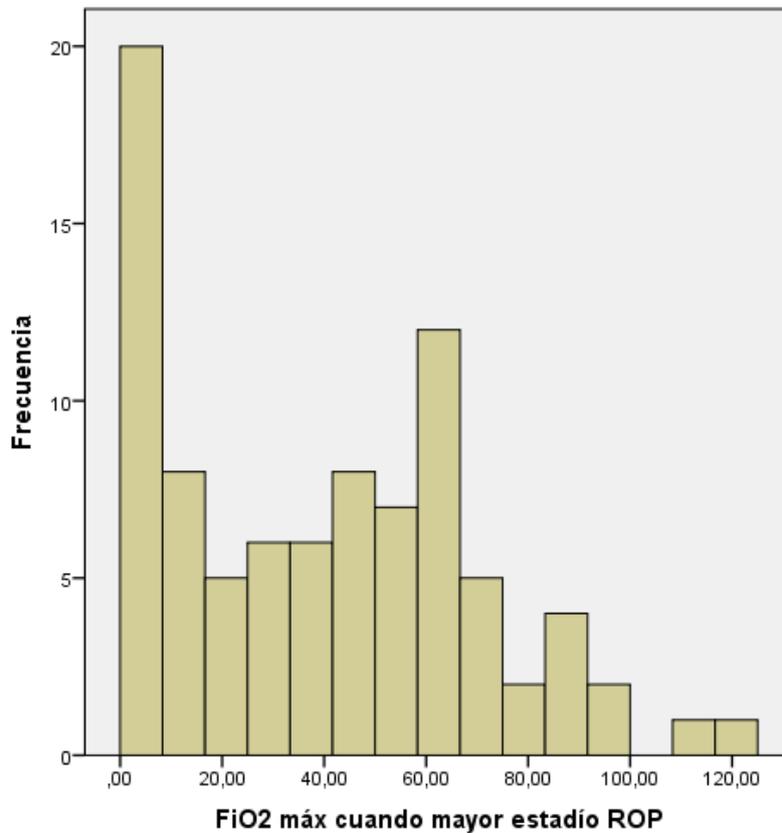


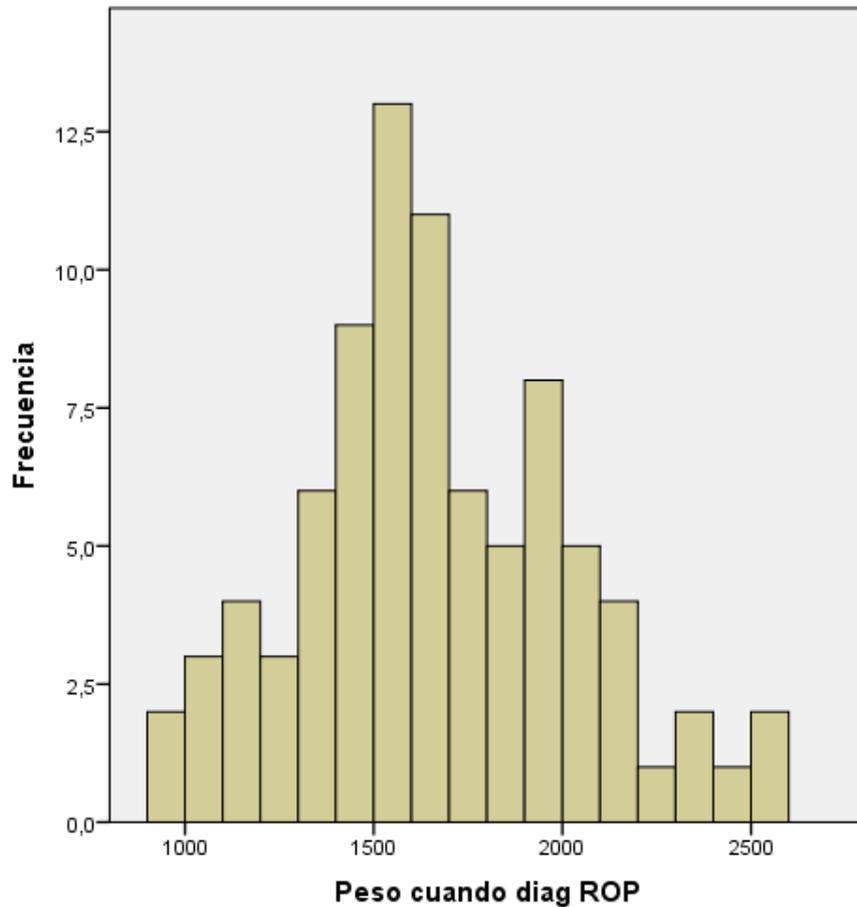
Figura 18. Histograma que representa los días de oxigenoterapia recibida cuando se diagnostica la ROP. Observamos como los pacientes recibe oxigenoterapia durante una media de  $40 \pm 30$  días antes de que aparezca la ROP.

○ **Peso cuando se diagnostica ROP**

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
<b>Peso ROP</b>	930	2510	1659	350	1580

*Tabla 17. Descriptivos del peso al diagnóstico de ROP.*

En el momento que aparece la ROP por primera vez, la media de peso es de 1659 gramos. El peso mínimo es de 930 y máximo de 2510 gramos.



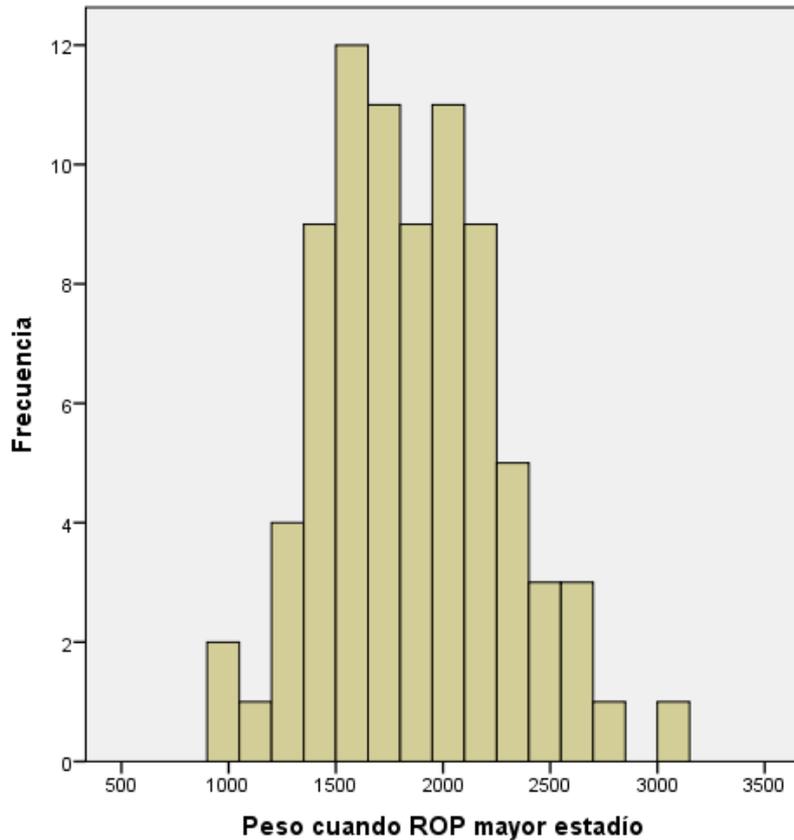
*Figura 19. Histograma que representa el peso en el momento que se diagnostica la ROP. Observamos como la media es de 1659 ± 350 gramos.*

○ Peso cuando mayor estadio de ROP

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
<b>Peso ROPmáx</b>	970	3000	1853	412'7	2030

*Tabla 18. Descriptivos del peso cuando ROP más severa.*

En el momento de mayor gravedad de ROP, la media de peso en los pacientes ha sido de 1853 gramos con un mínimo de 970 y un máximo de 3000 gramos.



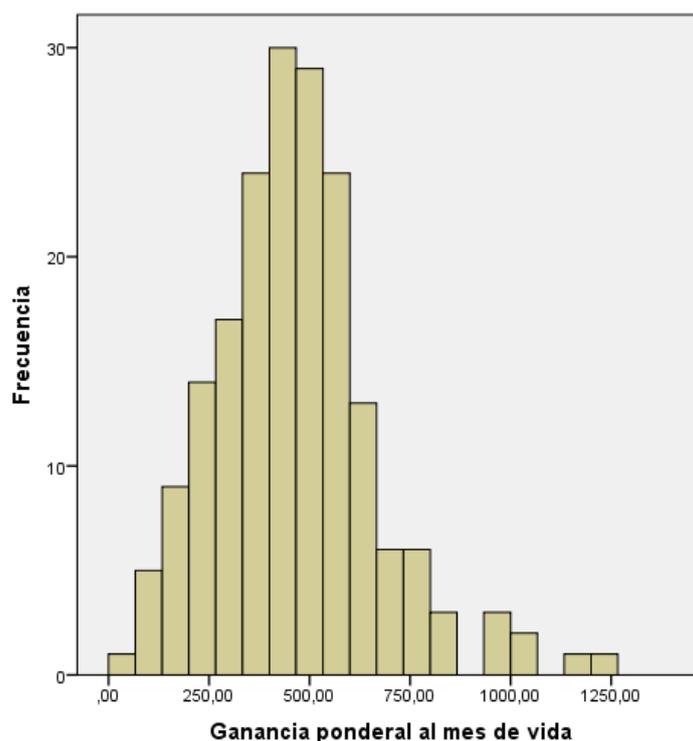
*Figura 20. Histograma que representa el peso en el momento que se encuentran el mayor estadio de ROP. Observamos como la media es de  $1853 \pm 412'7$  gramos.*

○ Ganancia ponderal al mes de vida

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est	Rango
<b>Ganancia ponderal mes</b>	40	1260	465'37	200'8	1220

*Tabla 19. Descriptivos ganancia ponderal al mes.*

Al mes de vida, observamos que la ganancia ponderal en los pacientes de nuestro estudio tiene una media de 465'37 gramos. Lo mínimo ha sido una ganancia de 40 gramos y el máximo ha sido 1260 gramos de ganancia ponderal al mes.



*Figura 21. Histograma que representa la frecuencia de ganancia ponderal al mes de vida. Observamos como la mayoría de pacientes ha ganado una media de  $465'37 \pm 2'08$  gramos.*

## 4.1.2. Variables cualitativas

- **Sexo**

	Frecuencia	Porcentaje
Sexo Mujer	103	53,1%
Varón	91	46,9%
Total	194	100,0%

Tabla 20. Tabla de frecuencias variable sexo.

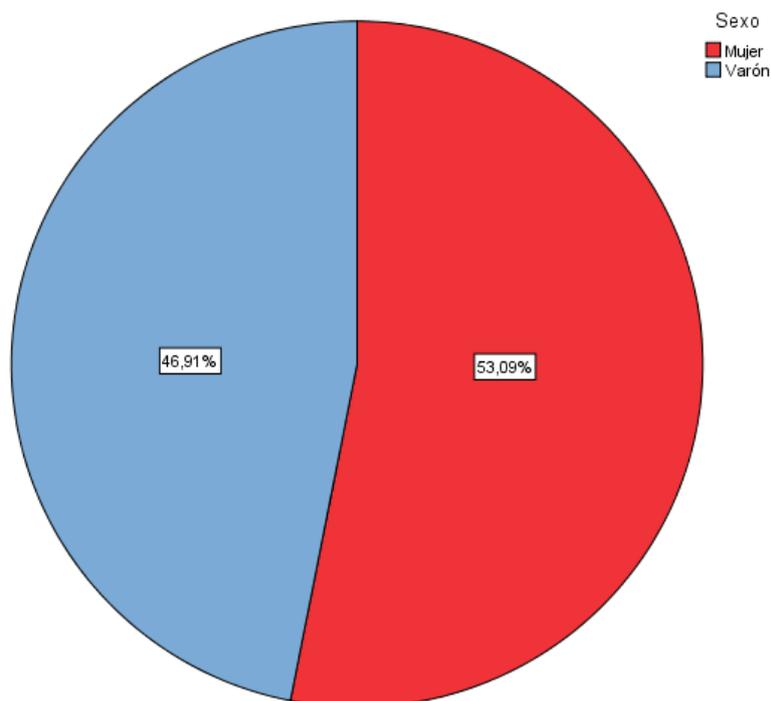
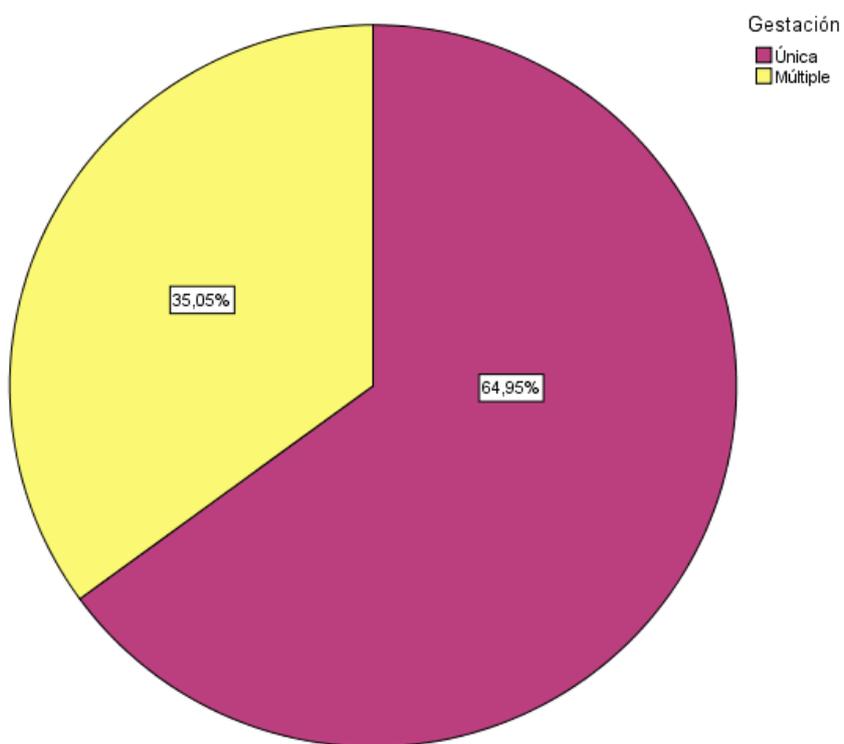


Figura 22. Diagrama de sectores que representa la frecuencia expresada en porcentaje de varones y mujeres en nuestro estudio. Observamos que un 53'1% eran mujeres y un 46'9% varones.

○ **Gestación**

		Frecuencia	Porcentaje
Gestación	Única	126	64,9%
	Múltiple	68	35,1%
	Total	194	100,0%

*Tabla 21. Tabla de frecuencias variable gestación.*

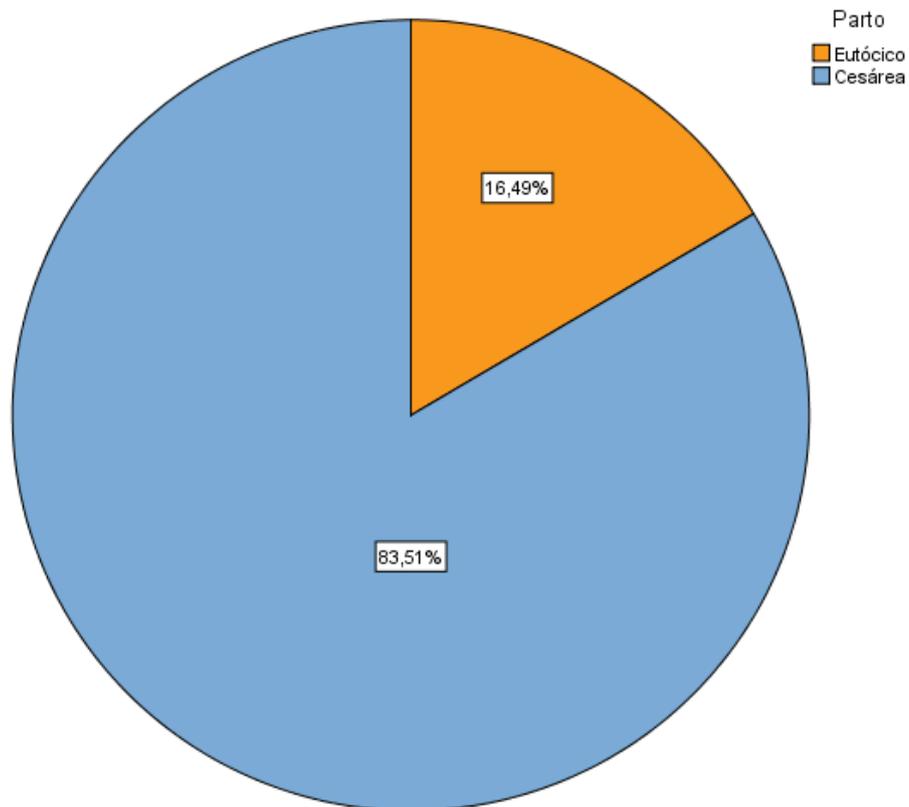


*Figura 23. Diagrama de sectores que representa la distribución de frecuencia expresada en porcentaje del tipo de gestación. Observamos que casi un 65% era gestación única y el 35% restante múltiple.*

○ **Parto**

		Frecuencia	Porcentaje
Parto	Eutócico	32	16,5%
	Cesárea	162	83,5%
Total		194	100,0%

*Tabla 22. Tabla de frecuencias variable parto.*



*Figura 24. Diagrama de sectores que representa la distribución de frecuencia expresada en porcentaje del tipo de parto. Observamos que la mayoría de pacientes (con un 83'5% de frecuencia) fue cesárea y el 16'5% restante parto eutócico.*

○ Otras patologías de la prematuridad

		Frecuencia	Porcentaje
Otras Patologías Prematuridad	NO	74	38,1%
	DAP	70	36,1%
	Enterocolitis	13	6,7%
	Neurológico	22	11,3%
	Hematológico	15	7,7%
	Total	194	100,0%

Tabla 23. Tabla de frecuencias variable otras patologías de la prematuridad.

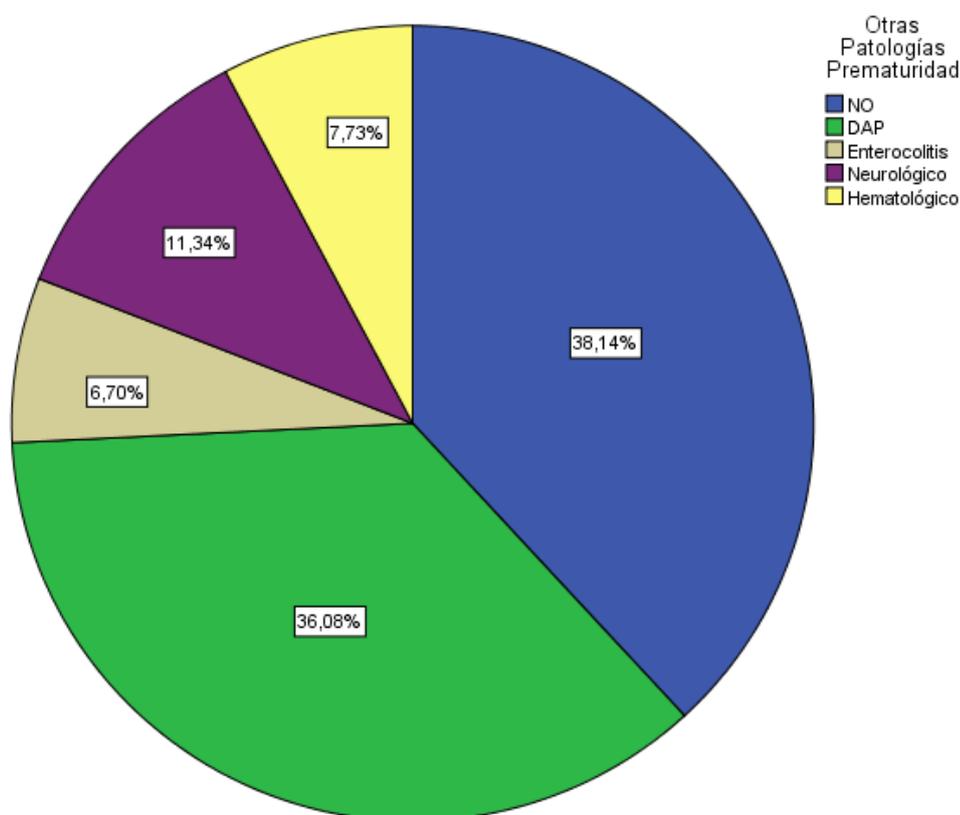
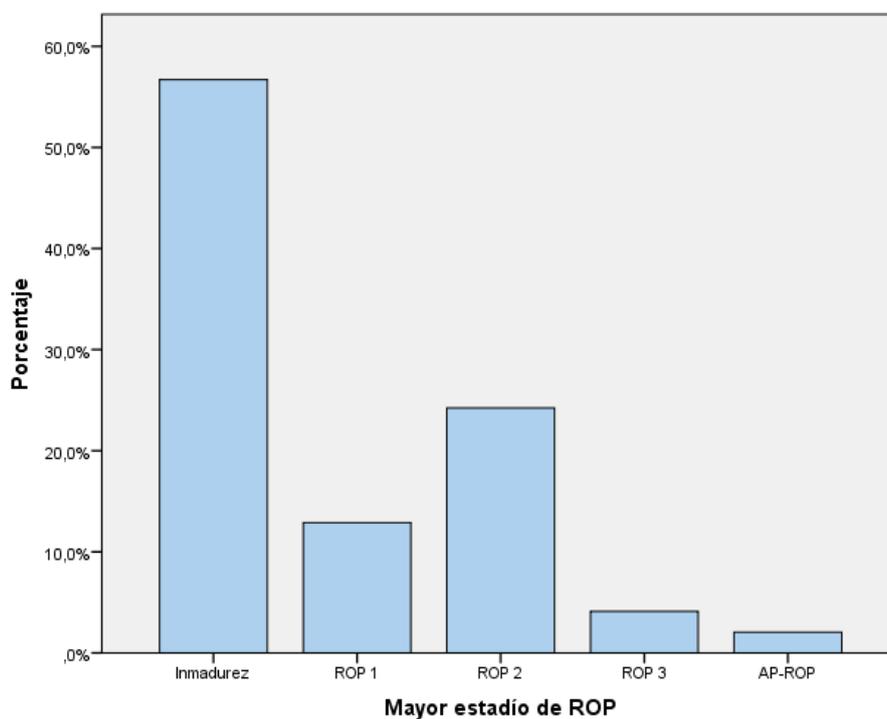


Figura 25. Diagrama de sectores que representa la distribución de frecuencia de las patologías sistémicas relacionadas con la prematuridad. Observamos que la patología más frecuente es el ductus arterioso persistente (36%).

○ **Estadios ROP**

		Frecuencia	Porcentaje
Estadio ROP	Inmadurez	110	56,7%
	ROP 1	25	12,9%
	ROP 2	47	24,2%
	ROP 3	8	4,1%
	ROP 4	0	0,0%
	ROP 5	0	0,0%
	AP-ROP	4	2,1%
	Total	194	100,0%

*Tabla 24. Tabla de frecuencias variable sexo.*

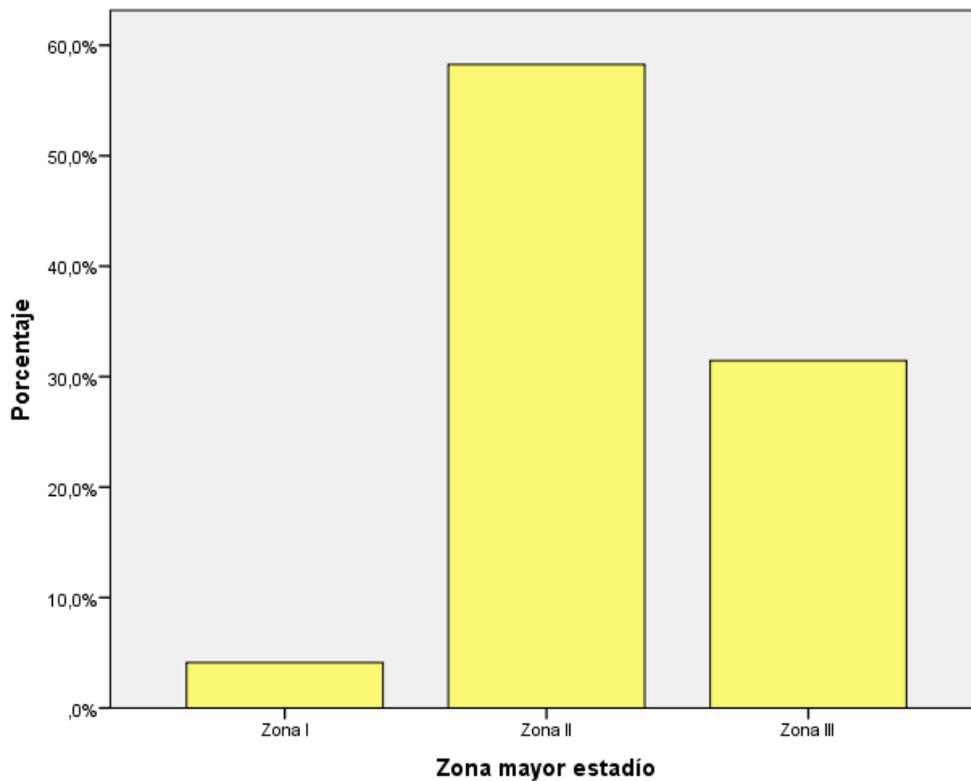


*Figura 26. Diagrama de barras que representa la distribución de la ROP en nuestra muestra poblacional. Observamos que la mayoría de pacientes no desarrolla ROP (56'7% sólo inmadurez) y, dentro de los casos de ROP, el estadio más frecuente es la ROP 2 con un 24'2% de casos.*

○ **Zona ROP**

		Frecuencia	Porcentaje
Zona ROP	Zona I	8	4,1%
	Zona II	113	58,2%
	Zona III	61	31,4%
	Total	194	100,0%

*Tabla 25. Tabla de frecuencias de la variable zona de ROP*



*Figura 27. Diagrama de barras que representa las zonas de ROP. Observamos que la mayoría de casos de ROP se localizan en zona II y III con un porcentaje del 58'2% y del 31'4% respectivamente.*

○ **Presencia de Plus**

		Frecuencia	Porcentaje
Presencia de plus	NO	170	87,6%
	Preplus	10	5,2%
	Plus	14	7,2%
	Total	194	100,0%

Tabla 26. Tabla de frecuencias de la variable enfermedad plus

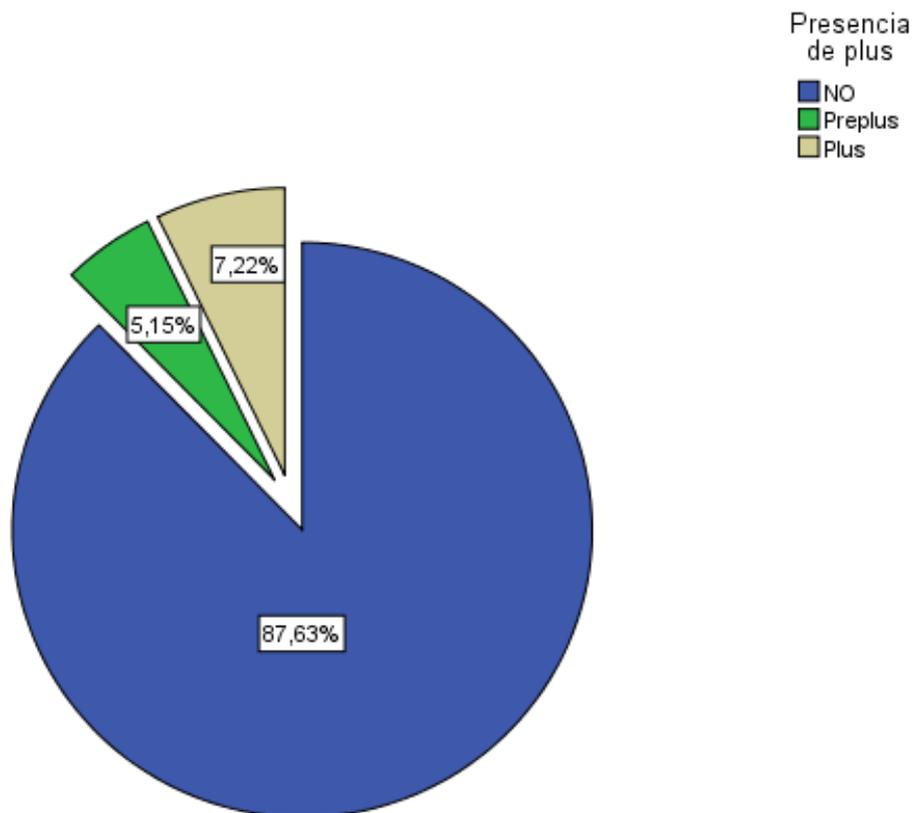


Figura 28. Diagrama de sectores que representa distribución de la enfermedad plus en la muestra poblacional. Observamos que la mayoría de pacientes no presentó enfermedad plus (87'6%). Sólo un 7'2% presentó plus y un 5'1% preplus. Del total de pacientes con ROP, presentó plus el 16'6%.

○ Tratamiento de la ROP

		Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento ROP	No precisa	174	89,7%
	Fotocoagulación láser	15	7,7%
	AntiVEGF	5	2,6%
	Total	194	100,0%

Tabla 27. Tabla de frecuencias de la variable tratamiento de la ROP.

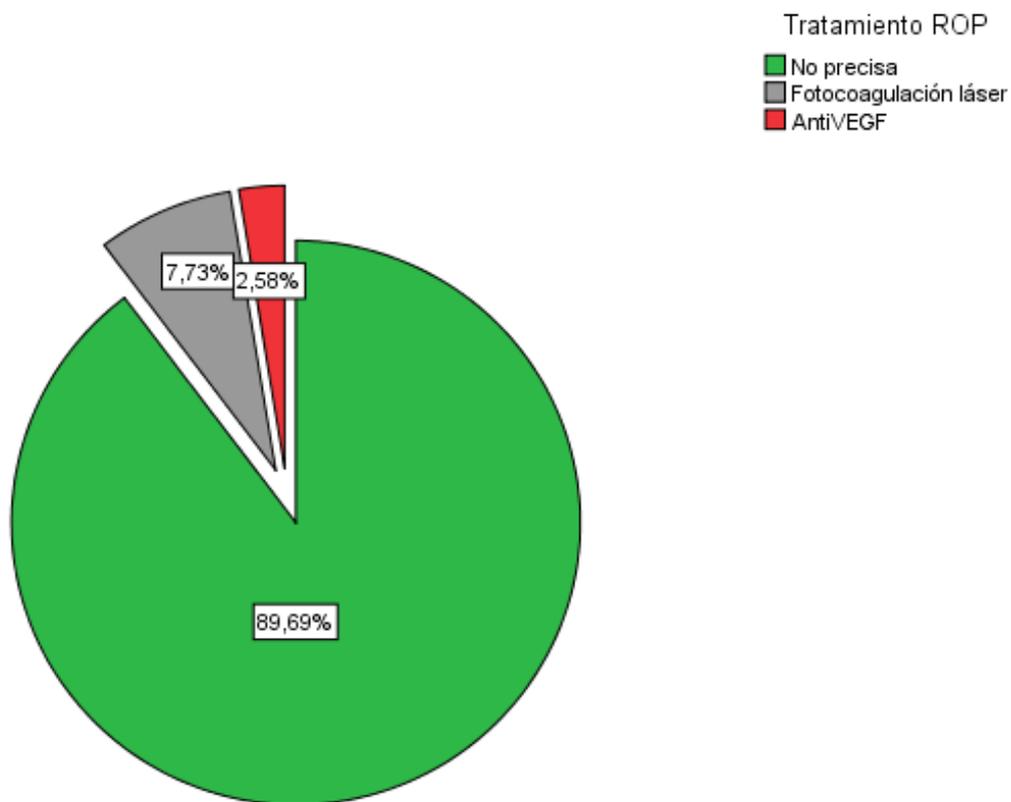


Figura 29. Diagrama de sectores que representa distribución de la necesidad de tratamiento en la muestra. Observamos que casi el 90% de los pacientes de nuestro estudio no precisó tratamiento. Se aplicó láser en el 7'7% y antiVEGF en el 2'58% de los pacientes. Del grupo con ROP, se aplicó tratamiento en el 23'8% (17'8% fue láser y 5'9% fue antiVEGF).

## 4.2. Análisis inferencial por estadio

### 4.2.1. Variables cuantitativas

#### ○ Edad gestacional

Al analizar la relación entre la edad gestacional y la gravedad de la ROP, encontramos que, a menor edad gestacional, mayor es el estadio de ROP. Este resultado tiene una  $p < 0'0001$  por lo que las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas.

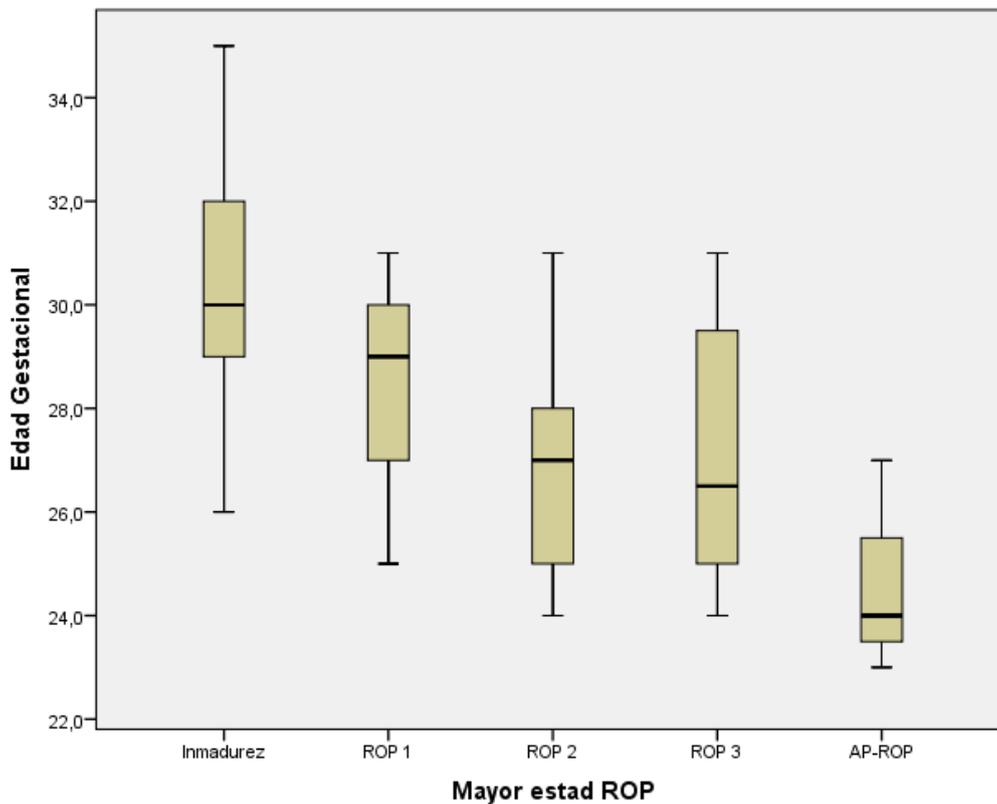


Figura 30. Diagrama de caja que representa la relación entre la edad gestacional y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Edad Gestacional	Estadio ROP	Inmadurez	30,5	2,0	29,0	30,0	32,0
		ROP 1	28,4	1,6	27,0	29,0	30,0
		ROP 2	26,9	1,9	25,0	27,0	28,0
		ROP 3	27,1	2,6	25,0	26,5	29,5
		AP-ROP	24,5	1,7	23,5	24,0	25,5

Tabla 28: Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre la edad gestacional y la ROP.

○ **Peso al nacer**

Al analizar la relación del peso al nacer con la gravedad de la ROP, observamos que, a menor peso al nacer, mayor es el estadio de ROP. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

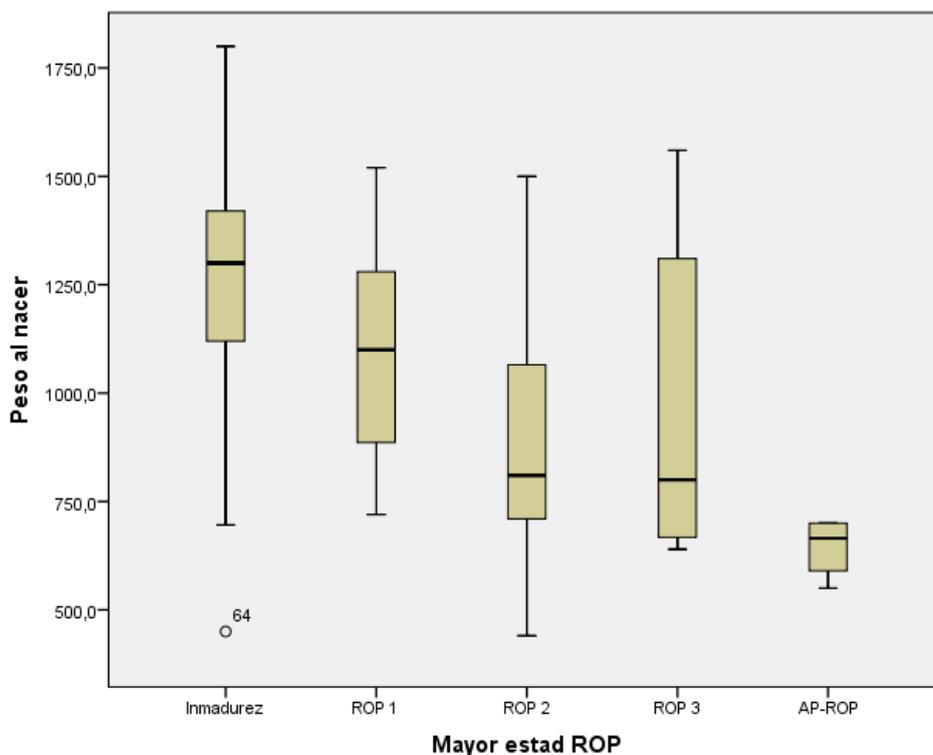


Figura 31. Diagrama de caja que representa la relación entre el peso al nacer y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Peso al nacer	Estadio ROP	Inmadurez	1271,9	214,0	1120,0	1300,0	1420,0
		ROP 1	1100,1	255,4	886,0	1100,0	1280,0
		ROP 2	884,7	238,5	700,0	810,0	1080,0
		ROP 3	969,4	387,8	667,5	800,0	1310,0
		AP-ROP	645,0	71,4	590,0	665,0	700,0

Tabla 29. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre el peso al nacer y la ROP.

○ **FiO<sub>2</sub> máxima**

En cuanto a la relación de la FiO<sub>2</sub> máxima con la gravedad de la ROP, observamos que, cuanto mayor es la FiO<sub>2</sub> recibida, mayor es el estadio de ROP. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

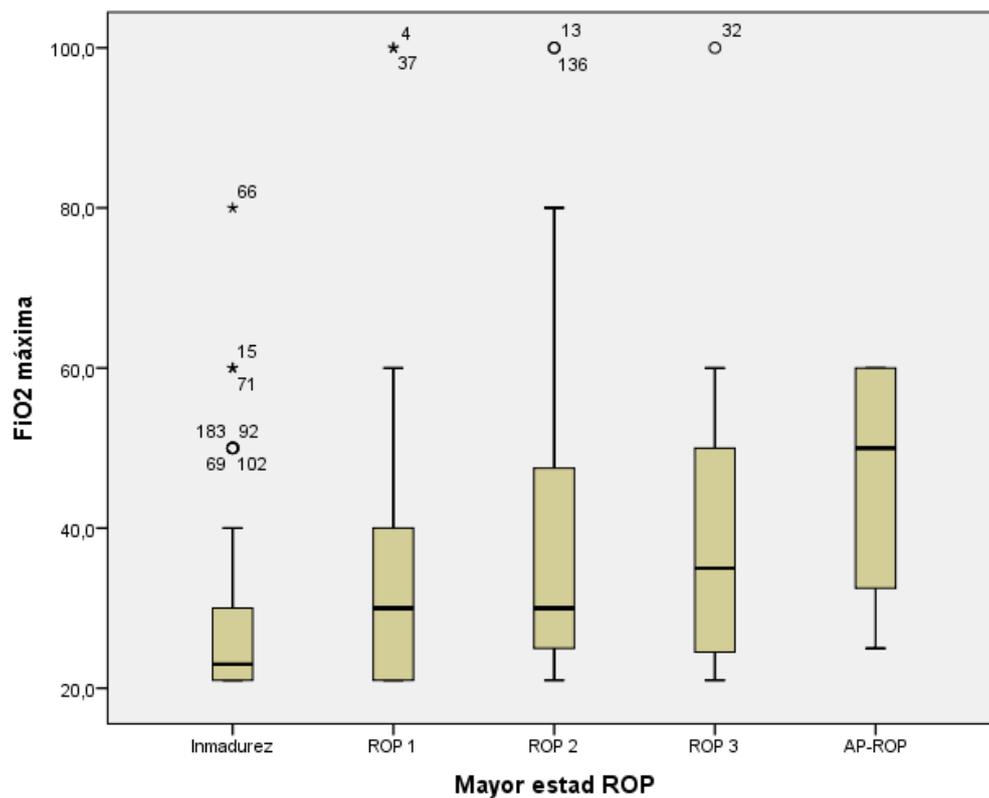


Figura 32. Diagrama de caja que representa la relación entre la FiO<sub>2</sub> máxima recibida y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
FiO <sub>2</sub> máxima	Estadio ROP	Inmadurez	28,1	10,4	21,0	23,0	30,0
		ROP 1	35,2	22,3	21,0	30,0	40,0
		ROP 2	38,6	19,8	25,0	30,0	50,0
		ROP 3	42,5	26,5	24,5	35,0	50,0
		AP-ROP	46,3	17,0	32,5	50,0	60,0

Tabla 30. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre la FiO<sub>2</sub> máxima y la ROP.

○ **Días oxigenoterapia**

Respecto a la relación entre los días de oxigenoterapia durante el ingreso con la gravedad de la ROP, encontramos que, a mayores días de oxigenoterapia, mayor es el estadio de ROP. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

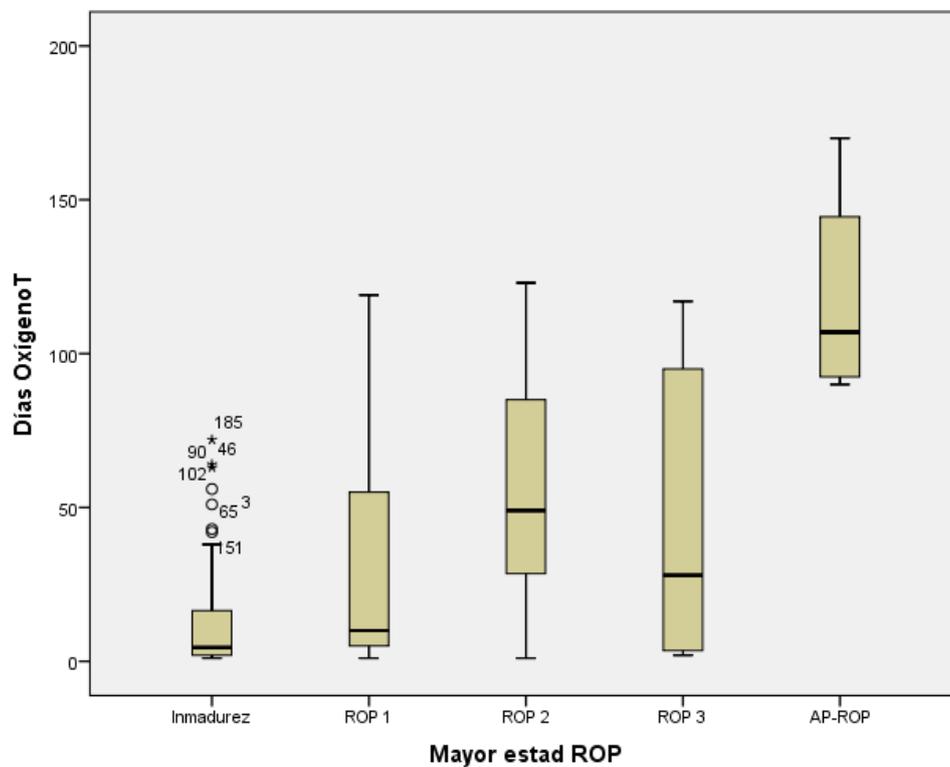


Figura 33. Diagrama de caja que representa la relación entre los días de oxigenoterapia recibida y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Días OxígenoT	Estadio ROP	Inmadurez	12	15	2	5	17
		ROP 1	28	32	5	10	55
		ROP 2	54	33	27	49	86
		ROP 3	47	49	4	28	95
		AP-ROP	119	37	93	107	145

Tabla 31. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación los días de oxigenoterapia recibida y la ROP.

○ **Días hospitalización**

El análisis de la relación entre los días de ingreso hospitalario y la gravedad de la ROP muestra que, a mayores días de ingreso, mayor es el estadio de ROP. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

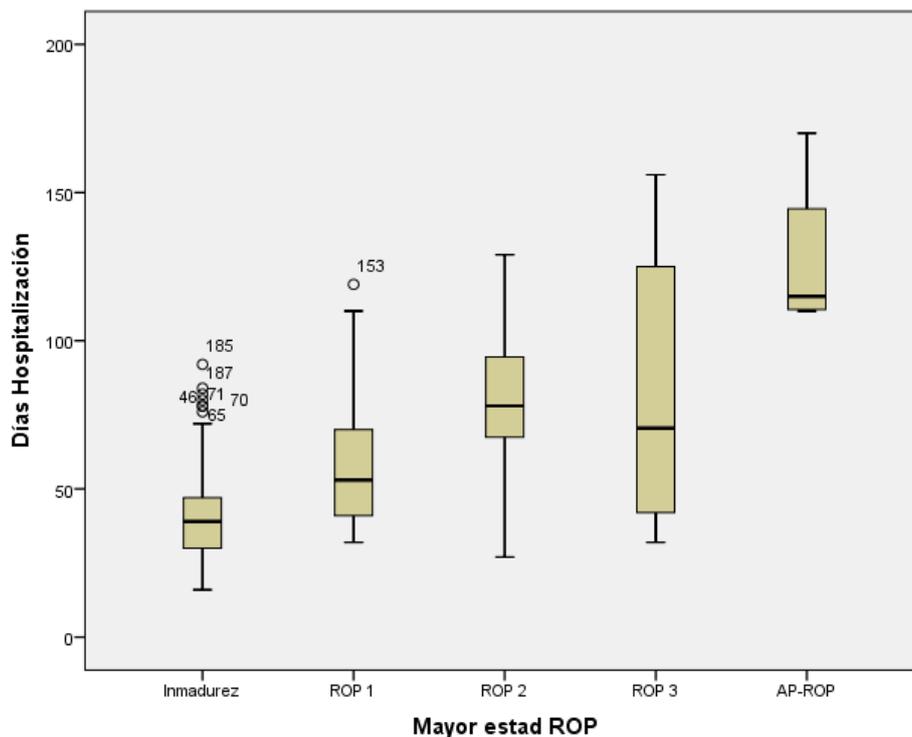


Figura 34. Diagrama de caja que representa la relación entre los días de ingreso y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Días Hospitalización	Estadio ROP	Inmadurez	41	16	30	39	47
		ROP 1	58	22	41	53	70
		ROP 2	82	22	67	78	95
		ROP 3	83	50	42	71	125
		AP-ROP	128	29	111	115	145

Tabla 32. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre los días de ingreso y la ROP.

○ **Dosis total cafeína**

Al analizar la relación entre la dosis de cafeína recibida y la gravedad de la ROP observamos que, a mayor dosis de cafeína recibida, mayor es el estadio de ROP. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

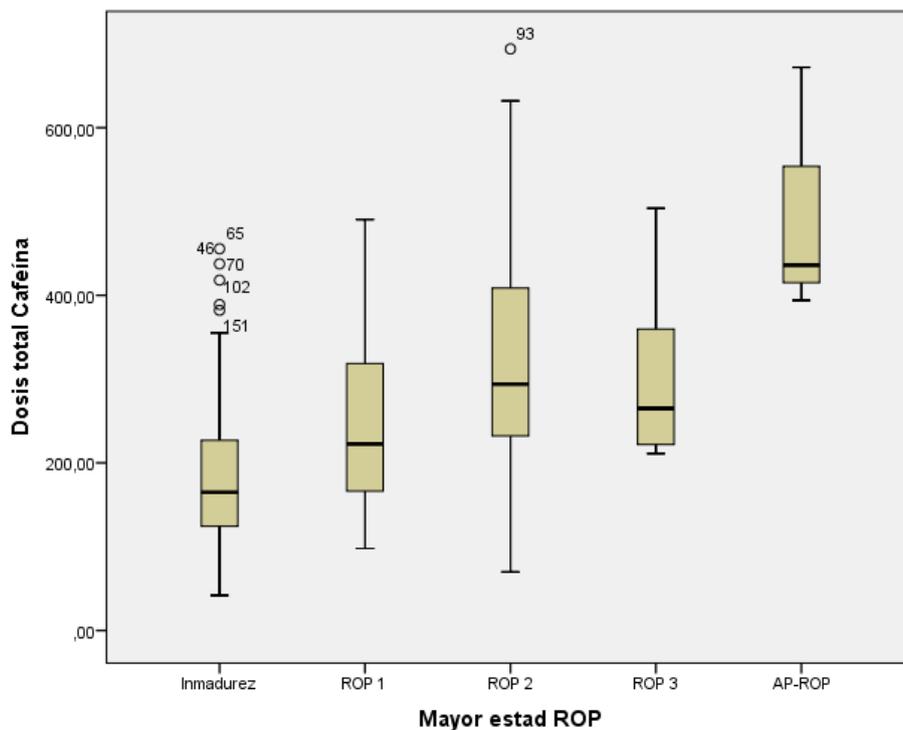


Figura 35. Diagrama de caja que representa la relación entre la dosis de cafeína y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Dosis total	Estadio ROP	Inmadurez	186,55	88,11	124,25	165,00	227,00
Cafeína		ROP 1	242,25	94,85	166,25	222,50	318,50
		ROP 2	319,81	137,49	230,00	294,00	432,00
		ROP 3	306,21	108,84	220,00	265,00	385,00
		AP-ROP	500,67	149,86	394,00	436,00	672,00

Tabla 33. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre la dosis de cafeína recibida y la ROP.

○ **Edad gestacional primera exploración**

En cuanto a la edad gestacional en el momento de la primera exploración oftalmológica y su relación con la gravedad de la ROP encontramos que, cuanto mayor es el estadio, menor fue la edad de la primera exploración. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

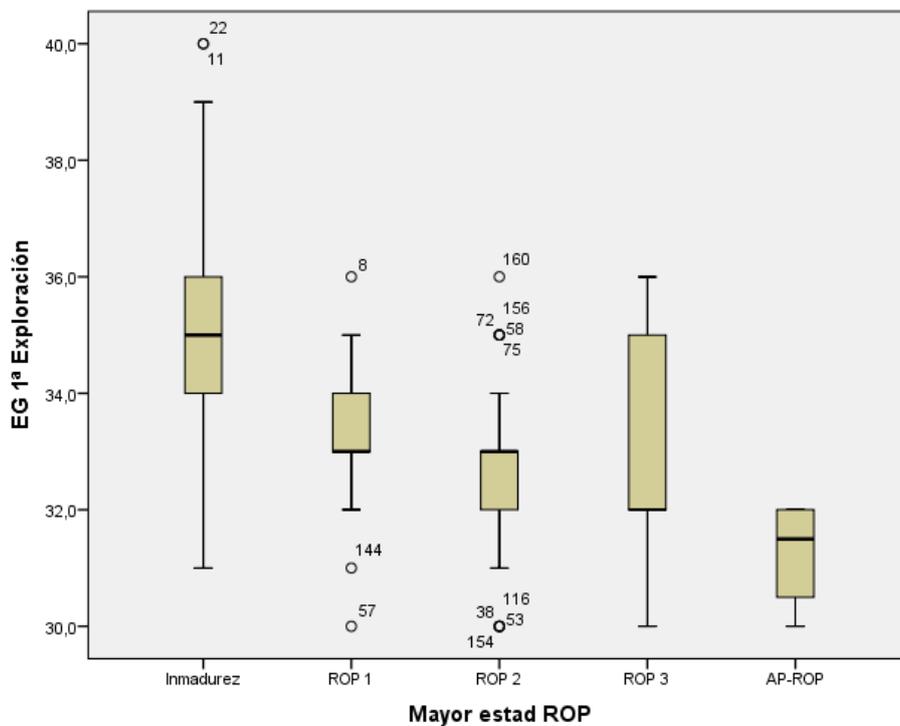


Figura 36. Diagrama de caja que representa la relación entre la edad en la primera exploración y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
EG 1ª Exploración	Estadio ROP	Inmadurez	35,0	2,0	34,0	35,0	36,0
		ROP 1	33,4	1,4	33,0	33,0	34,0
		ROP 2	32,6	1,4	32,0	33,0	33,0
		ROP 3	33,0	2,1	32,0	32,0	35,0
		AP-ROP	31,3	1,0	30,5	31,5	32,0

Tabla 34. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre la edad en el momento de la primera exploración y la ROP.

○ **Número total de exploraciones**

Respecto al número de exploraciones necesarias y su relación con la gravedad de la ROP observamos que, cuanto mayor es el estadio, mayor fue el número de exploraciones necesarias. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

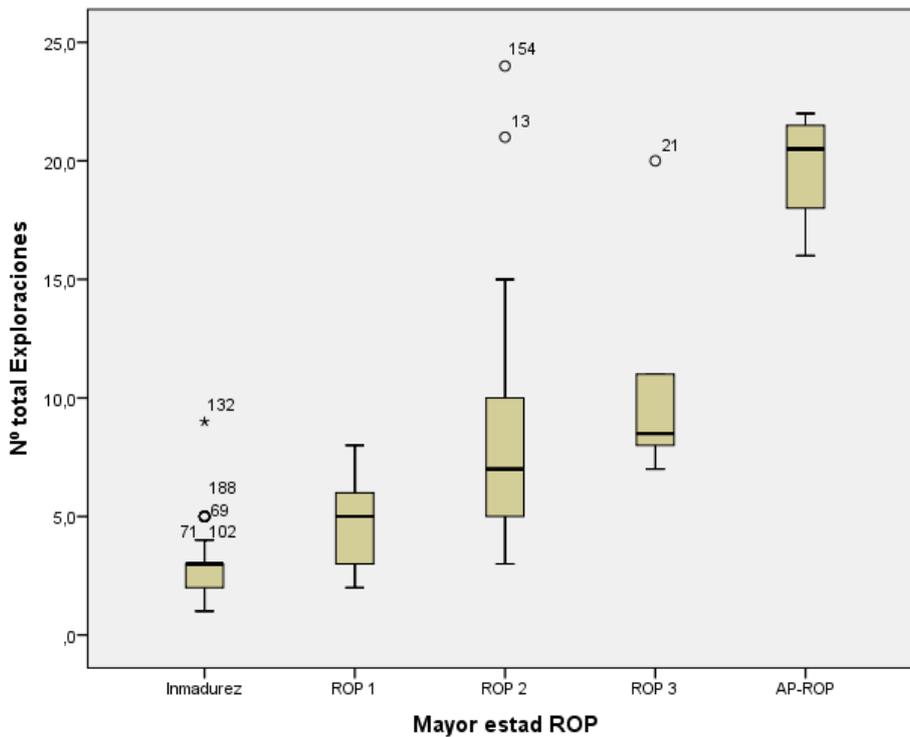


Figura 37. Diagrama de caja que representa la relación entre el número de exploraciones y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Nº total Exploraciones	Estadio ROP	Inmadure z	2,7	1,1	2,0	3,0	3,0
		ROP 1	4,6	1,5	3,0	5,0	6,0
		ROP 2	8,5	4,5	5,0	7,0	10,0
		ROP 3	10,3	4,2	8,0	8,5	11,0
		AP-ROP	19,8	2,6	18,0	20,5	21,5

Tabla 35. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre el número de exploraciones y la ROP.

○ **Edad gestacional cuando diagnóstico de ROP**

Al analizar la relación entre la edad en el momento que aparece la ROP y la gravedad de la misma observamos que, cuanto mayor es el estadio final, menor fue la edad al diagnóstico; pero esta relación no es estadísticamente significativa ( $p > 0'05$ ).

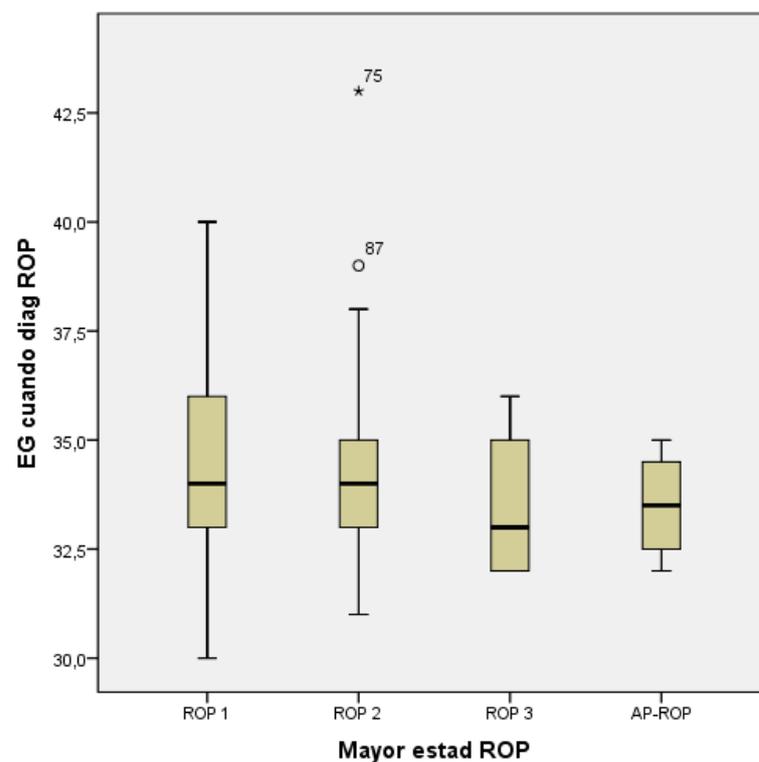


Figura 38. Diagrama de caja que representa la relación entre la edad al diagnóstico y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
EG cuando diag ROP	Mayor estad ROP	ROP 1	34,6	2,2	33,0	34,0	36,0
		ROP 2	34,2	2,1	33,0	34,0	35,0
		ROP 3	33,5	1,7	32,0	33,0	35,0
		AP- ROP	33,5	1,3	32,5	33,5	34,5

Tabla 36. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre la edad al diagnóstico y la ROP.

○ **Días de oxigenoterapia cuando mayor estadio de ROP**

En cuanto a la relación entre el tiempo de oxigenoterapia recibida y la gravedad ROP observamos que, cuanto mayor es el estadio final, mayor fue el tiempo de tratamiento con oxígeno. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0,05$ .

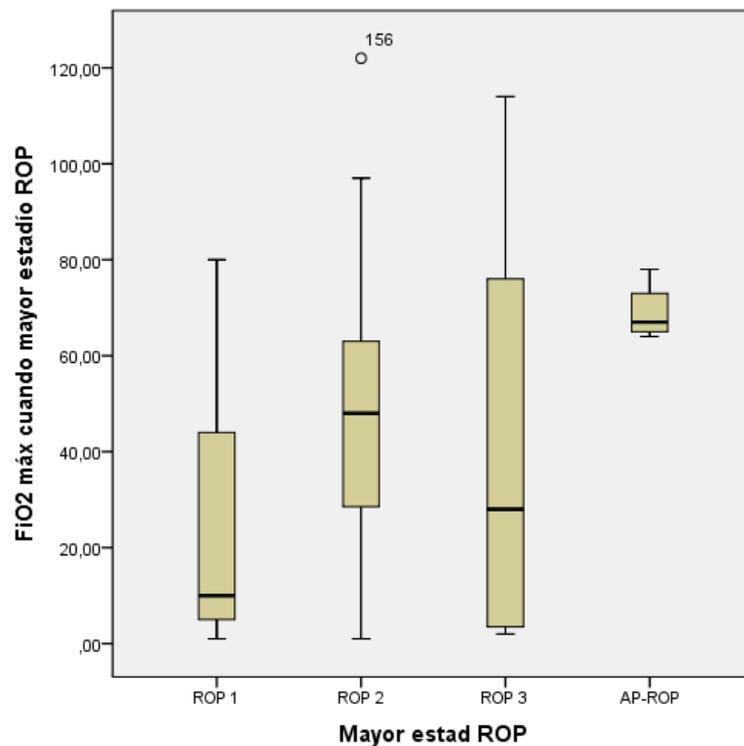


Figura 39. Diagrama de caja que representa la relación con el tiempo de oxigenoterapia.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Días OxT cuando mayor estadio ROP	Mayor estadio ROP	ROP 1	24,32	24,89	5,00	10,00	44,00
		ROP 2	47,49	27,12	27,00	48,00	63,00
		ROP 3	41,38	44,25	3,50	28,00	76,00
		AP-ROP	69,00	6,22	65,00	67,00	73,00

Tabla 37. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre el tiempo de oxigenoterapia y la ROP.

○ **Peso cuando diagnóstico de ROP**

Respecto a la relación entre el peso en el momento que aparece la ROP y la gravedad de la misma, encontramos que, cuanto menor es el peso, mayor es el estadio final de ROP; pero esta relación no es estadísticamente significativa ( $p > 0'05$ ).

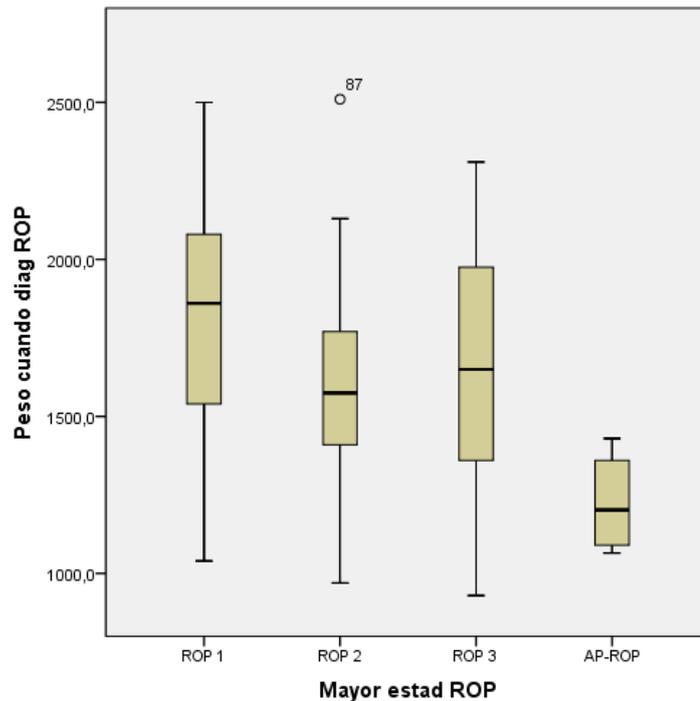


Figura 40. Diagrama de caja que representa la relación entre el peso en el momento del diagnóstico y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Peso cuando diag ROP	Mayor estad ROP	ROP 1	1817,2	365,7	1540,0	1860,0	2080,0
		ROP 2	1607,5	301,2	1410,0	1575,0	1770,0
		ROP 3	1651,3	449,1	1360,0	1650,0	1975,0
		AP- ROP	1225,0	167,3	1090,0	1202,5	1360,0

Tabla 38. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre el peso en el momento del diagnóstico y la ROP.

○ **Ganancia ponderal al mes de vida**

Al realizar el análisis de la ganancia ponderal al mes de vida y su relación con la gravedad de la ROP, observamos que, cuanto menor es el peso al mes de vida, mayor es el estadio final de ROP. Esta relación es estadísticamente significativa con una  $p < 0'0001$ .

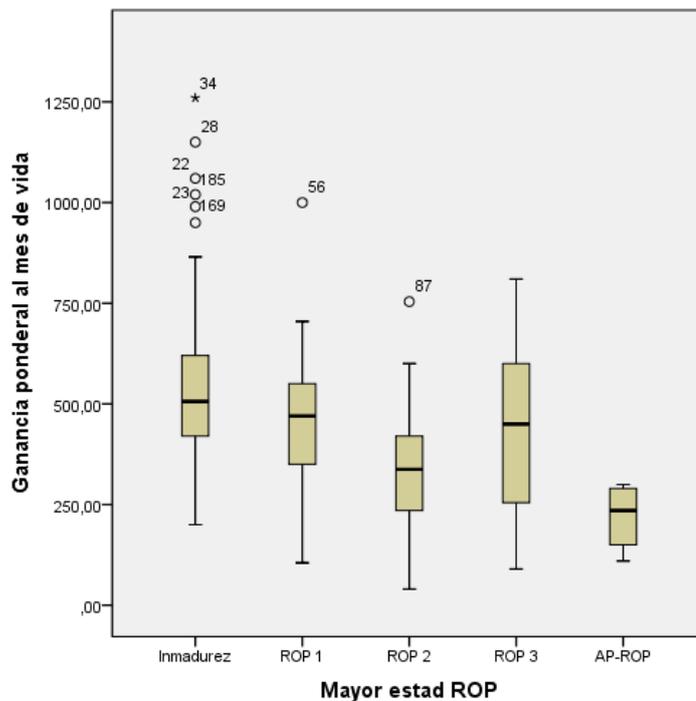


Figura 41. Diagrama de caja que representa la relación entre el peso al mes de vida y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Ganancia ponderal al mes de vida	Mayor estad ROP	Inmadurez	537,97	191,09	420,00	506,00	620,00
		ROP 1	458,72	183,71	350,00	470,00	550,00
		ROP 2	329,22	138,27	235,00	337,50	420,00
		ROP 3	438,75	238,35	255,00	450,00	600,00
		AP-ROP	220,00	87,56	150,00	235,00	290,00

*Tabla 39. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar la relación entre el peso al mes de vida y la ROP.*

#### 4.2.2. Variables cualitativas

- **Sexo**

Al analizar la relación de la ROP con el sexo de los pacientes, encontramos la distribución de frecuencias según el estadio representada en la tabla

Como podemos observar, los porcentajes de varones y mujeres en los distintos estadios de la ROP son similares.

Al realizar el test de la ji cuadrado, obtenemos una  $p > 0,05$  que nos indica que sexo y ROP son variables independientes, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

			Mayor estad ROP					Total
			Inmadurez	ROP 1	ROP 2	ROP 3	AP-ROP	
Sexo	Mujer	Recuento	57	13	29	2	2	103
		% dentro de Sexo	55,3%	12,6%	28,2%	1,9%	1,9%	100,0%
Varón	Recuento	53	12	18	6	2	91	
	% dentro de Sexo	58,2%	13,2%	19,8%	6,6%	2,2%	100,0%	
Total	Recuento	110	25	47	8	4	194	
	% dentro de Sexo	56,7%	12,9%	24,2%	4,1%	2,1%	100,0%	

*Tabla 40. Tabla de contingencia que representa la relación entre el sexo y el desarrollo de ROP.*

○ **Gestación**

Respecto a la relación de la ROP con el tipo de gestación, encontramos la distribución de frecuencias según el estadio ilustrada en la tabla

Como podemos observar, las diferencias entre la gestación única o múltiple en los distintos estadios de la ROP son mínimas, aunque hay un mayor porcentaje de casos de ROP en el grupo de la gestación única y un porcentaje mayor de casos de inmadurez sin ROP en el grupo de la gestación múltiple.

Al realizar el test de la ji cuadrado, obtenemos una  $p > 0,05$ . Esto indica que las diferencias entre el tipo de gestación y la ROP no son estadísticamente significativas y, por tanto, el tipo de gestación y la ROP son variables independientes.

			Mayor estad ROP					Total
			Inmadurez	ROP 1	ROP 2	ROP 3	AP-ROP	
Gestación	Única	Recuento	66	18	32	7	3	126
		% dentro de Gestación	52,4%	14,3%	25,4%	5,6%	2,4%	100,0%
	Múltiple	Recuento	44	7	15	1	1	68
		% dentro de Gestación	64,7%	10,3%	22,1%	1,5%	1,5%	100,0%
Total		Recuento	110	25	47	8	4	194
		% dentro de Gestación	56,7%	12,9%	24,2%	4,1%	2,1%	100,0%

*Tabla 41. Tabla de contingencia que representa la relación entre el tipo de gestación y el desarrollo de ROP.*

○ **Parto**

El análisis de la relación de la ROP con el tipo de parto, encontramos la distribución de frecuencias según el estadio ilustrada en la tabla

Encontramos que las diferencias entre el parto eutócico y la cesárea en los distintos estadios de la ROP son mínimas, aunque hay un mayor porcentaje de casos de inmadurez sin ROP en el grupo del parto con cesárea.

Al realizar el test de la ji cuadrado, obtenemos una  $p > 0,05$  que nos indica que las diferencias observadas entre el tipo de parto y la ROP no son estadísticamente significativas y, por tanto, el tipo de parto y la ROP son variables independientes.

			Mayor estad ROP					Total
			Inmadurez	ROP 1	ROP 2	ROP 3	AP-ROP	
Parto Eutócico	Recuento	16	6	7	2	1	32	
	% dentro de Parto	50,0%	18,8%	21,9%	6,3%	3,1%	100,0%	
Cesárea	Recuento	94	19	40	6	3	162	
	% dentro de Parto	58,0%	11,7%	24,7%	3,7%	1,9%	100,0%	
Total	Recuento	110	25	47	8	4	194	
	% dentro de Parto	56,7%	12,9%	24,2%	4,1%	2,1%	100,0%	

Tabla 42. Tabla de contingencia que representa la relación entre el tipo de parto y el desarrollo de ROP.

○ **Otras patologías de la prematuridad**

Por último, en el análisis de la relación de la ROP con otras patologías relacionadas con la prematuridad, encontramos la distribución de frecuencias según el estadio ilustrada en la tabla

Observamos que la mayoría de los pacientes que no tuvieron otra patología de la prematuridad asociada, tampoco desarrollaron ROP (79'7% de los pacientes sin otra patología presentaban inmadurez sin ROP). En cuanto a la patología sistémica más frecuente encontrada en estos pacientes en nuestro estudio (ductus arterioso persistente), observamos que el 44'3% de esos pacientes desarrolló ROP en estadio 2.

Al realizar el test de la ji cuadrado, obtenemos una  $p < 0'05$ . Esto indica que las diferencias encontradas entre las patologías de la prematuridad y la ROP son estadísticamente significativas.

			Mayor estad ROP					Total
			Inmadurez	ROP 1	ROP 2	ROP 3	AP-ROP	
Otras Patologías Prematuridad	NO	Recuento	59	5	8	2	0	74
		% dentro de Otras Patologías Prematuridad	79,7%	6,8%	10,8%	2,7%	0,0%	100,0%
DAP		Recuento	23	11	31	3	2	70
		% dentro de Otras Patologías Prematuridad	32,9%	15,7%	44,3%	4,3%	2,9%	100,0%
Enterocolitis		Recuento	5	2	3	1	2	13
		% dentro de Otras Patologías Prematuridad	38,5%	15,4%	23,1%	7,7%	15,4%	100,0%
Neurológico		Recuento	13	4	3	2	0	22
		% dentro de Otras Patologías Prematuridad	59,1%	18,2%	13,6%	9,1%	0,0%	100,0%
Hematológico		Recuento	10	3	2	0	0	15
		% dentro de Otras Patologías Prematuridad	66,7%	20,0%	13,3%	0,0%	0,0%	100,0%
Total		Recuento	110	25	47	8	4	194
		% dentro de Otras Patologías Prematuridad	56,7%	12,9%	24,2%	4,1%	2,1%	100,0%

Tabla 43. Tabla de contingencia que representa la relación entre las patologías típicas de la prematuridad y el desarrollo de ROP.

### 4.3. Análisis inferencial dicotomizado

En este apartado vamos a ver la relación de las principales variables cuantitativas estadísticamente significativas en el apartado anterior, pero de forma dicotomizada. Concretamente, vamos a ver las diferencias en la edad gestacional, peso al nacer, días de oxigenoterapia cuando aparece la ROP y ganancia ponderal al mes de vida entre distintos grupos de gravedad:

- Inmadurez y ROP
- Inmadurez y ROP leve
- Inmadurez y ROP grave
- ROP leve y ROP grave

#### 4.3.1. Edad gestacional

Al estudiar las diferencias en la edad gestacional entre el grupo de inmadurez y el grupo de ROP (ROP leve + ROP grave), encontramos que la media de edad gestacional en el grupo de inmadurez es de  $30 \pm 2$  semanas y, en el grupo que desarrolla ROP es de  $26 \pm 2$  semanas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

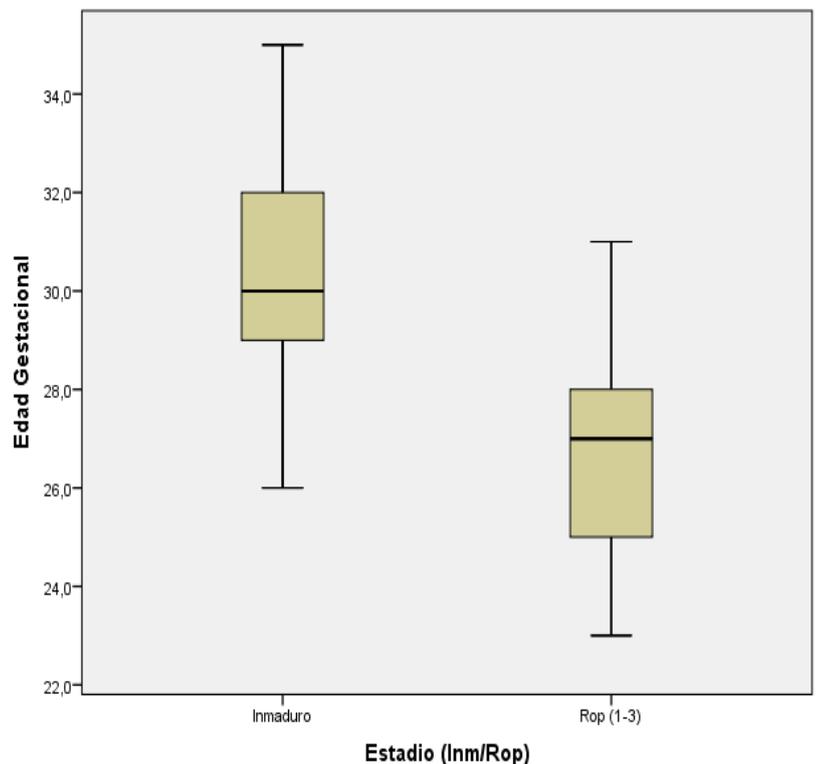


Figura 42. Diagrama de caja que representa las diferencias en la EG entre los casos de inmadurez y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Edad Gestacional	Estadio	Inmaduro	30,5	2,0	29,0	30,0	32,0
		ROP	26,7	2,0	25,0	27,0	28,0

Tabla 44. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias de edad gestacional entre el grupo de inmadurez y la ROP.

Al estudiar las diferencias entre el grupo de inmadurez y ROP leve, inmadurez y ROP grave y ROP leve con ROP grave, encontramos los valores mostrados en la tabla 45.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Edad Gestacional	Estadio	Inmaduro	30,5	2,0	29,0	30,0	32,0
		Leve	27,4	1,9	26,0	27,0	29,0
		Grave	26,3	2,6	24,0	26,0	28,0

Tabla 45. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias de edad gestacional entre los distintos grupos.

Las diferencias encontradas en la edad gestacional entre el grupo de inmadurez y la ROP leve, así como entre el grupo de inmadurez y la ROP grave, son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). En cambio, las diferencias entre el grupo de ROP leve y grave no son estadísticamente significativas.

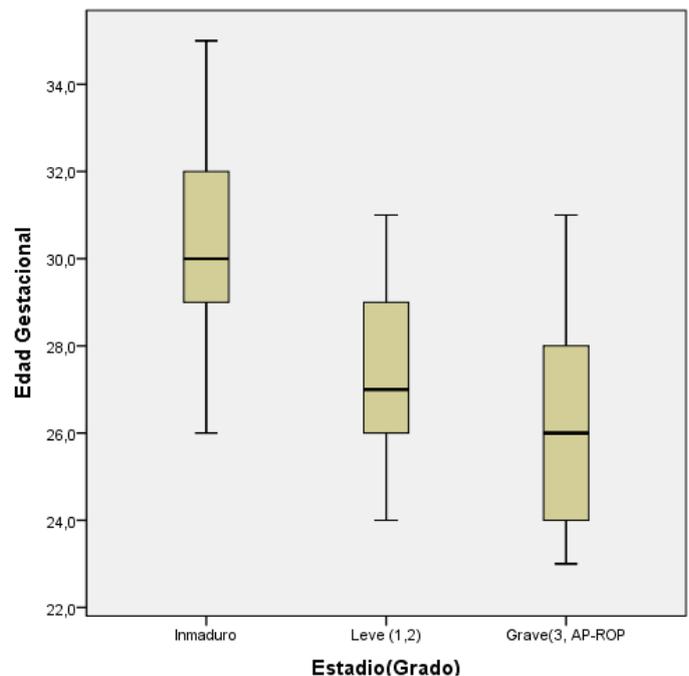


Figura 43. Diagrama de caja que representa las diferencias en la EG.

### 4.3.2. Peso al nacer

En el caso del peso al nacer, la media en el grupo de inmadurez ha sido de  $1271,9 \pm 214$  gramos y, en el grupo que desarrolla ROP,  $879,9 \pm 261,6$  gramos. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

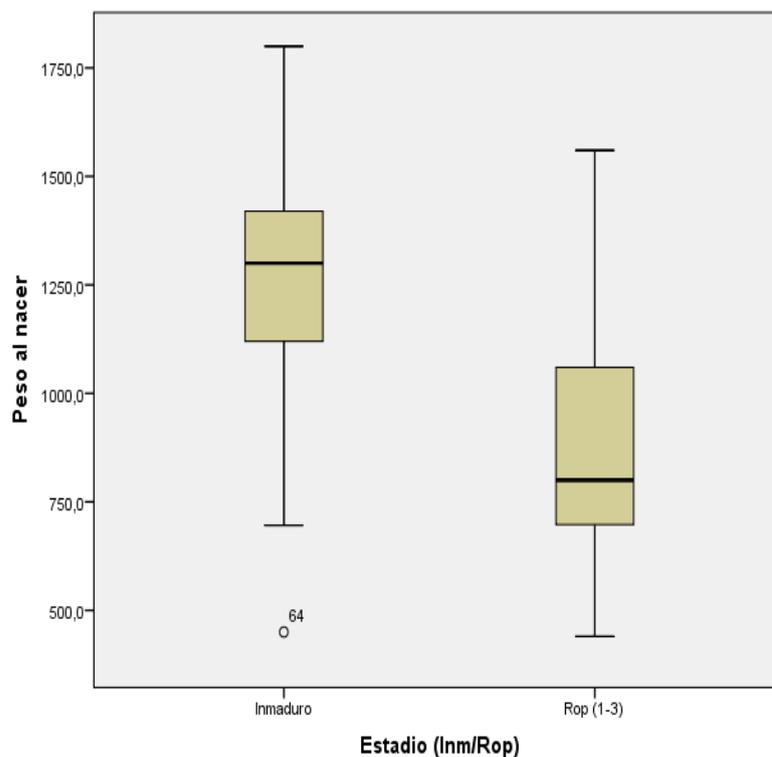


Figura 44. Diagrama de caja que representa las diferencias en el peso al nacer entre los casos de inmadurez y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Peso al nacer	Estadio (Inm/Rop)	Inmaduro	1271,9	214,0	1120,0	1300,0	1420,0
		Rop (1-3)	879,9	261,6	695,0	800,0	1070,0

Tabla 46. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias en el peso al nacer entre el grupo de inmadurez y la ROP.

Al comparar las diferencias de peso al nacer entre el grupo de inmadurez y ROP leve, inmadurez y ROP grave y ROP leve con ROP grave, encontramos los valores mostrados en la tabla 47.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Peso al nacer	Estadio	Inmaduro	1271,9	214,0	1120,0	1300,0	1420,0
		Leve	959,5	263,7	740,0	925,0	1116,0
		Grave	861,3	350,2	640,0	700,0	965,0

Tabla 47. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias en el peso al nacer entre los distintos grupos.

Las diferencias encontradas en el peso al nacer entre el grupo de inmadurez y la ROP leve, así como entre el grupo de inmadurez y la ROP grave, son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). En cambio, las diferencias entre el grupo de ROP leve y grave no son estadísticamente significativas.

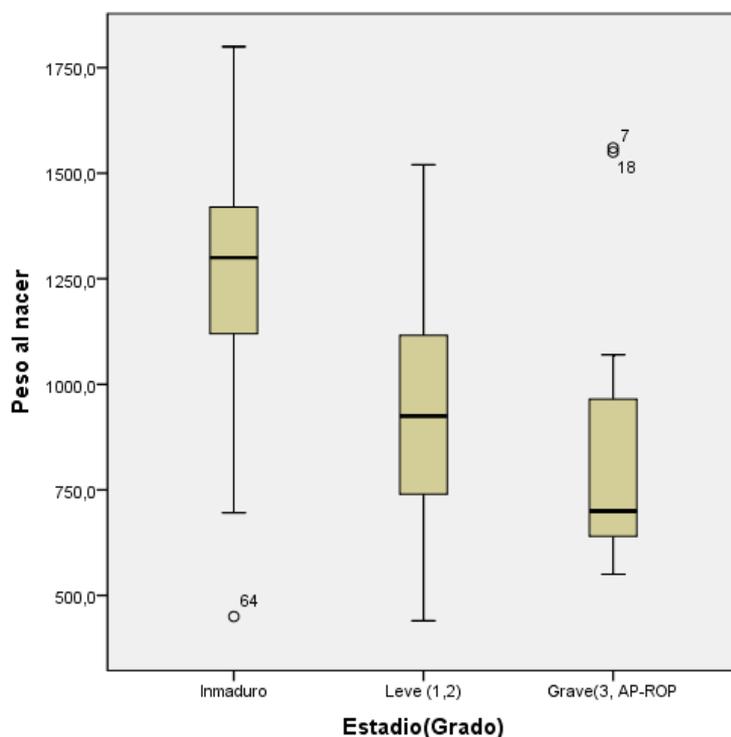


Figura 45. Diagrama de caja que representa las diferencias en el peso al nacer.

### 4.3.3. Oxigenoterapia

Respecto a los días de oxigenoterapia recibida, la media en el grupo de inmadurez ha sido de  $6 \pm 7$  días y, en el grupo que desarrolla ROP  $48 \pm 29$  días. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

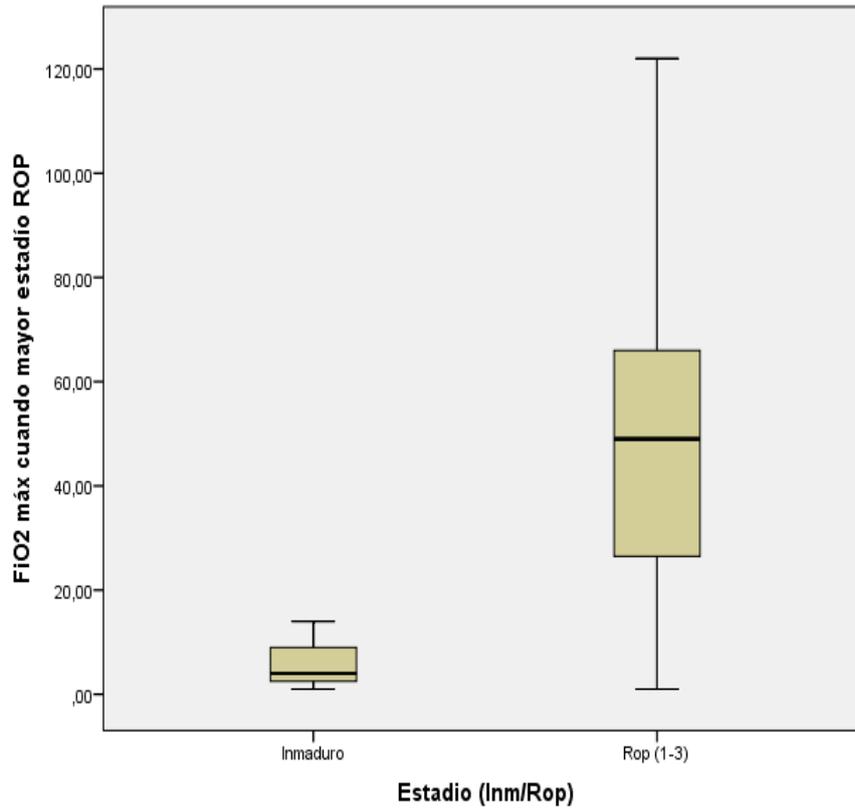


Figura 46. Diagrama de caja que representa las diferencias en los días de oxigenoterapia recibida entre los casos de inmadurez y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
O2 cuando mayor estadio ROP	Estadio	Inmaduro	6,33	6,81	1,00	4,00	14,00
		Rop	48,12	29,30	26,00	49,00	66,00

Tabla 48. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias en los días de oxigenoterapia entre el grupo de inmadurez y la ROP.

Al comparar las diferencias en el tiempo de oxigenoterapia entre el grupo de inmadurez y ROP leve, inmadurez y ROP grave y ROP leve con ROP grave, encontramos los valores mostrados en la tabla 49.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
O2 cuando mayor estadio ROP	Estadio	Inmaduro	6,33	6,81	1,00	4,00	14,00
		Leve	39,44	28,45	11,50	38,50	61,00
		Grave	50,58	37,97	5,00	64,00	73,00

Tabla 49. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias en los días de oxigenoterapia entre los distintos grupos.

Las diferencias encontradas los días de oxigenoterapia entre el grupo de inmadurez y la ROP leve son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). En cambio, las diferencias entre el grupo de inmadurez y ROP grave, así como entre ROP leve y grave no son estadísticamente significativas.

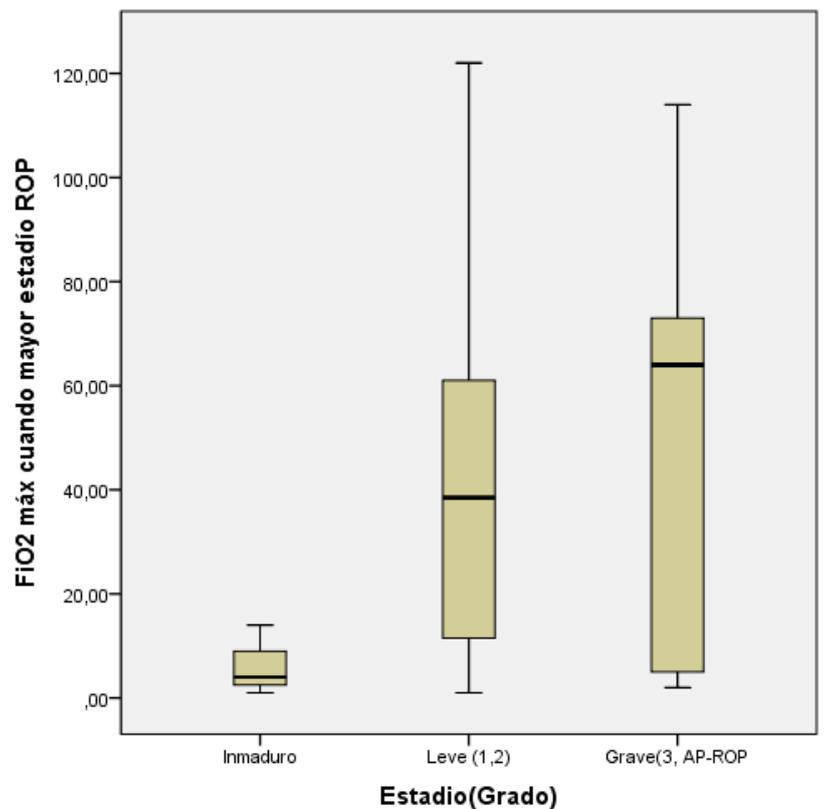


Figura 47. Diagrama de caja que representa las diferencias en el tiempo de oxigenoterapia.

#### 4.3.4. Ganancia ponderal (mes)

Por último, en la ganancia ponderal al mes de vida la media en el grupo de inmadurez ha sido de  $537,9 \pm 191$  gramos y, en el grupo que desarrolla

ROP,  $336'8 \pm 157'9$  gramos. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0'05$ ).

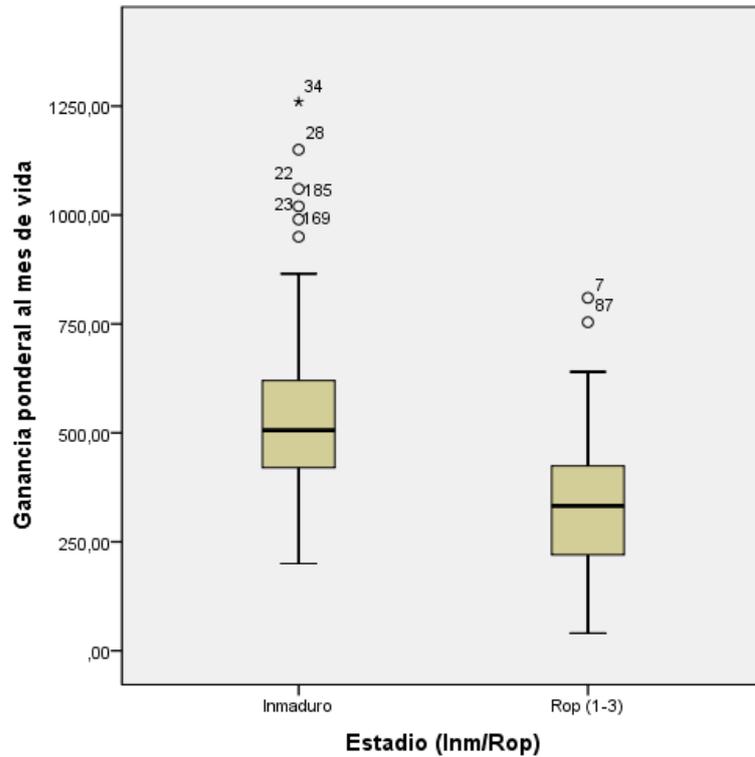


Figura 48. Diagrama de caja que representa las diferencias en la ganancia ponderal al mes entre los casos de inmadurez y la ROP.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Ganancia ponderal al mes de vida	Estadio	Inmaduro	537,97	191,09	420,00	506,00	620,00
		ROP	336,79	157,91	220,00	332,50	424,00

Tabla 50. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias en la ganancia ponderal entre el grupo de inmadurez y la ROP.

Al comparar las diferencias en la ganancia ponderal al mes de vida entre el grupo de inmadurez y ROP leve, inmadurez y ROP grave y ROP leve con ROP grave, encontramos los valores mostrados en la tabla 51.

			Media	DS	P25	Mediana	P75
Ganancia ponderal al mes de vida	Estadio	Inmaduro	537,97	191,09	420,00	506,00	620,00
		Leve	374,82	166,56	240,00	370,00	470,00
		Grave	365,83	223,26	205,00	295,00	545,00

Tabla 51. Tabla con los estadísticos de centralización, dispersión y posición para valorar las diferencias en la ganancia ponderal entre los distintos grupos.

Las diferencias encontradas en la ganancia ponderal al mes de vida entre el grupo de inmadurez y la ROP leve, así como entre el grupo de inmadurez y ROP grave son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). En cambio, las diferencias entre el grupo de ROP leve y grave no son estadísticamente significativas.

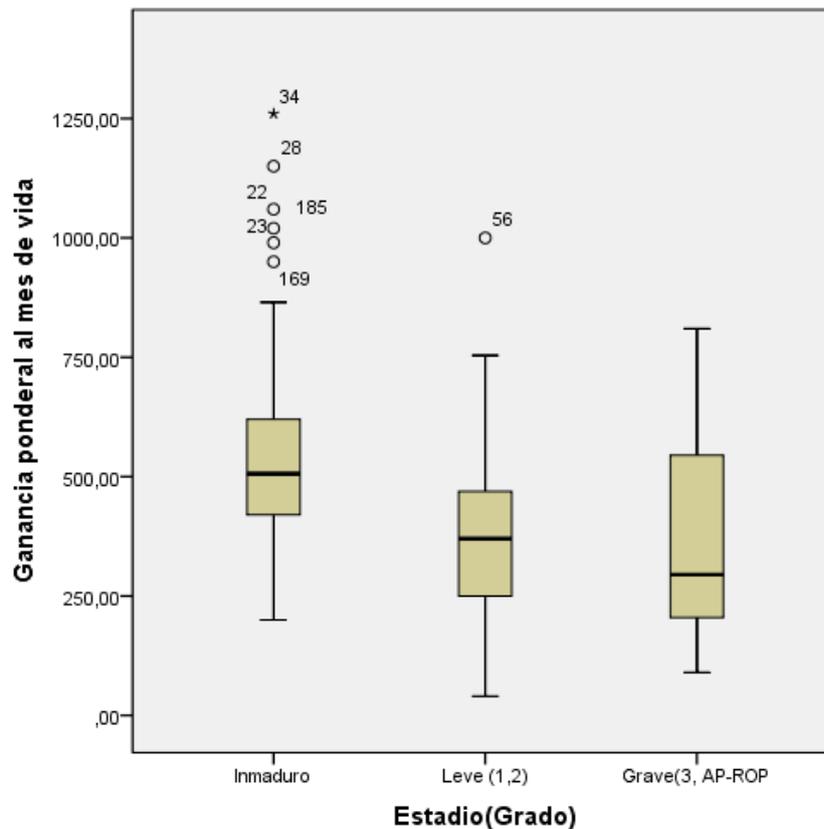


Figura 49. Diagrama de caja que representa las diferencias en la ganancia ponderal.

Media	Inmadurez	Inmadurez	Inmadurez	ROP leve
	ROP	ROP leve	ROP grave	ROP grave
EG	30 26	30 27	30 26	27 26
PN	1271'9 879'9	1271'9 959'5	1271'9 861'3	959'5 861'3
Oxigenoterapia	6 48	6 39	6 51	39 51
Ganancia ponderal	537'9 336'8	537'9 374'8	537'9 365'8	374'8 365'8

Tabla 52. Tabla resumen análisis dicotomizado. Observamos las diferencias en EG, PN, oxigenoterapia y ganancia ponderal entre los distintos grupos de forma dicotomizada.

#### 4.4. Validación del algoritmo WINROP

En nuestra muestra poblacional, el algoritmo WINROP ha identificado mediante la alarma de riesgo a 63 de los 84 pacientes con ROP. Del total de pacientes con ROP, sólo han precisado tratamiento (casos de ROP grave) 20 pacientes y el algoritmo ha dado alarma de riesgo en 18 de ellos. Por tanto, en nuestra muestra poblacional, la **sensibilidad** del algoritmo WINROP es del 75%, si tenemos en cuenta los casos de ROP total, y del 90%, si nos basamos sólo en los casos de ROP grave que requieren tratamiento.

De los pacientes “sanos” que no han desarrollado ROP (110 del total de pacientes incluidos en el estudio), el algoritmo no ha dado alarma de riesgo en 82 de ellos, por lo que la **especificidad** del algoritmo WINROP en nuestra muestra poblacional es del 74%.

La probabilidad de padecer ROP en el caso de que la alarma diera un resultado positivo, es decir, el **valor predictivo positivo (VPP)** del test, ha sido del 69%, si lo aplicamos a los casos de ROP total, y del 39%. si lo aplicamos sólo para identificar los casos de ROP grave que requieren tratamiento.

Por último, la probabilidad de no desarrollar ROP (estar “sano”) cuando la alarma de riesgo es negativa, es decir, el **valor predictivo negativo (VPN)**, ha sido del 79%.

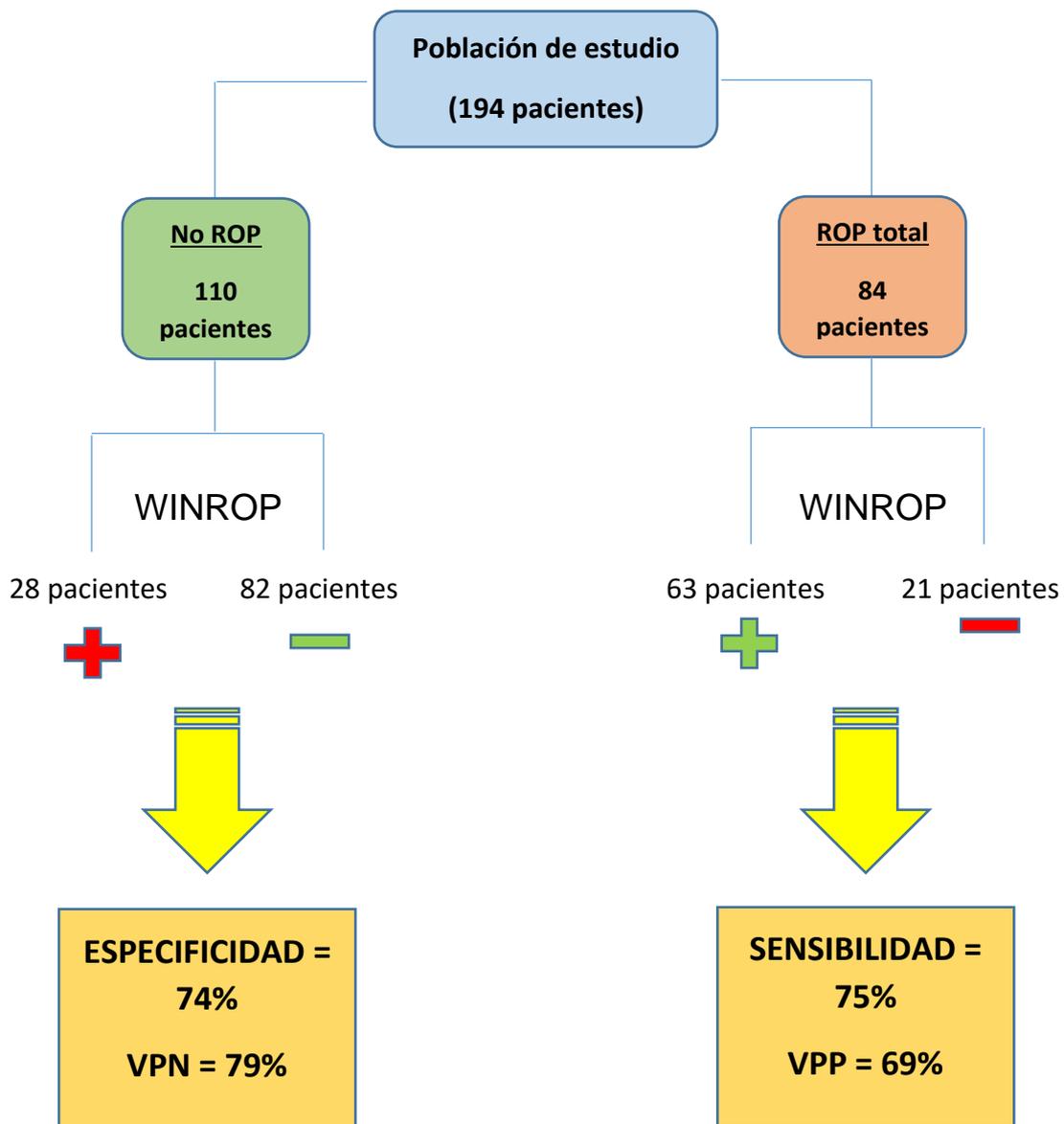


Figura 50. Gráfico que representa la validez del algoritmo WINROP en nuestra muestra poblacional para el diagnóstico de todos los casos de ROP.

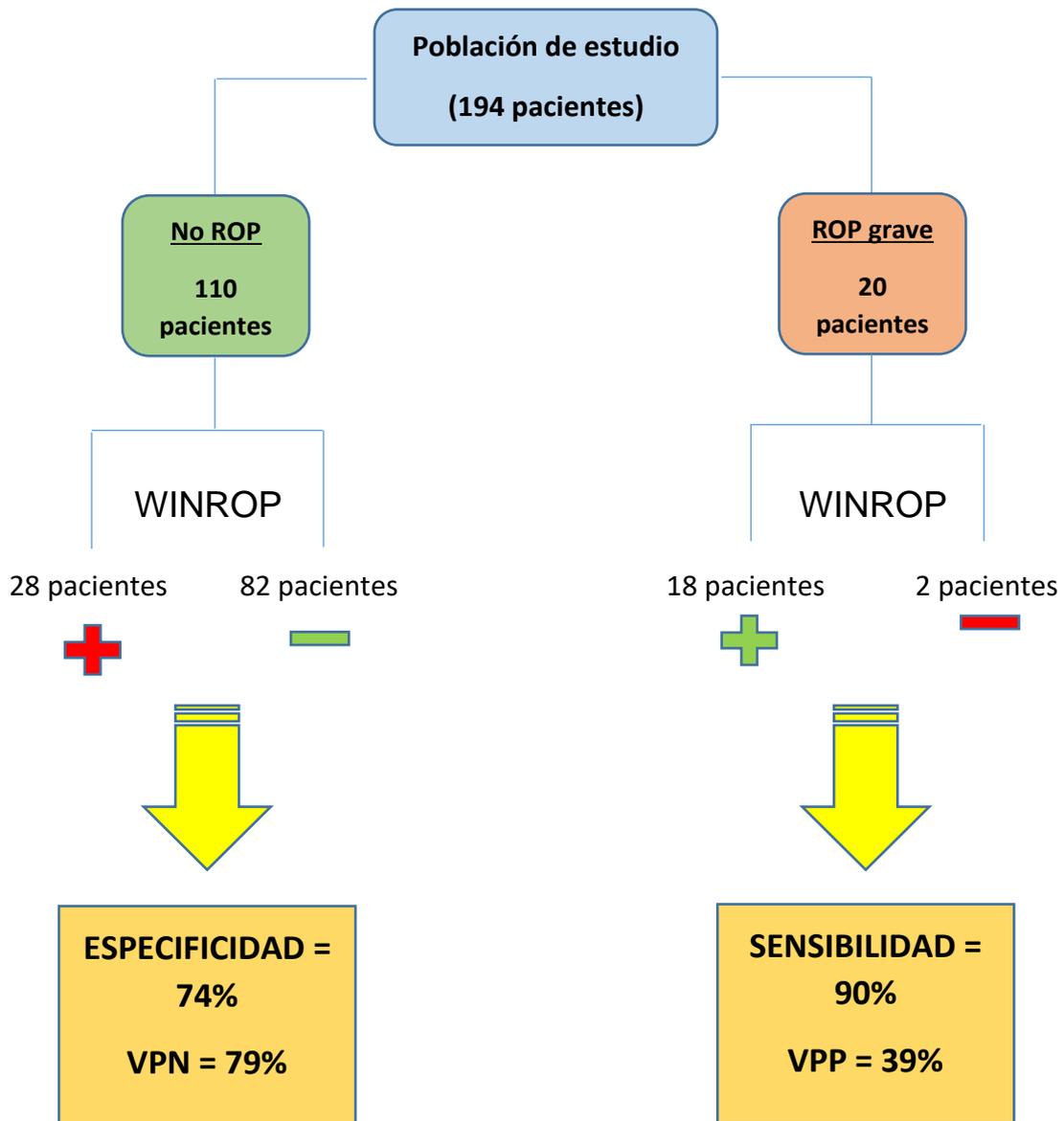


Figura 51. Gráfico que representa la validez del algoritmo WINROP en nuestra muestra poblacional para el diagnóstico de los casos de ROP grave que requieren tratamiento.







## 5. DISCUSIÓN



La retinopatía del prematuro (ROP) es una de las causas prevenibles más importantes de ceguera en niños. Se trata de una patología vascular retiniana que aparece en niños prematuros y que puede llevar a la ceguera en un porcentaje pequeño pero significativo de los casos (87).

La Clasificación Internacional de la ROP (7) y los estudios CRYO-ROP (8), ETROP (10) y BEAT-ROP (13) han modificado el modo de abordar esta patología al confirmar la eficacia del tratamiento en las formas severas y, por tanto, la importancia de un diagnóstico precoz adecuado (44).

Para hacer un diagnóstico de forma correcta, se requiere conocer la población con riesgo de desarrollar ROP. Los factores de riesgo que se han visto más relacionados con la ROP son la edad gestacional, el peso al nacer y la oxigenoterapia. Todos ellos los hemos utilizado como criterios de cribado, siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Oftalmología (87). A diferencia de los protocolos empleados en Estados Unidos y Canadá (17, 89), que establecen el cribado a partir de las 32 semanas de edad gestacional, nuestro protocolo (87) y el empleado en Reino Unido (88) se basan en la edad gestacional inferior a las 30 semanas. En cuanto al peso al nacer, en todos los protocolos es similar, por debajo de los 1500 gramos.

## **5.1. Caracterización de la muestra**

Siguiendo los criterios de cribado recomendados en España (< 30 semanas de edad gestacional y/o < 1550 gramos de peso al nacer), en nuestro estudio se han incluido un total de 194 pacientes prematuros (tras excluir aquéllos en los que no se podía hacer el estudio completo por exitus, traslado a otro centro o historia clínica incompleta).

Del total de pacientes incluidos, el 53'1% fueron mujeres y el 46'9% restante varones; la gestación fue única en la mayoría de los casos (64'9% respecto al 35'1% de los casos de gestación múltiple) y el parto fue, principalmente, mediante cesárea (83'5%); sólo un 16'5% de los casos fue parto eutócico.

La media de edad gestacional en nuestro estudio ha sido de  $29 \pm 2'6$  semanas y la media de peso al nacer ha sido  $1130 \pm 292$  gramos.

Nuestros resultados son algo superiores a los Palmer y col. en el ensayo clínico CRYO-ROP (8); observaron una media de edad gestacional de 27'9 semanas y una media de peso al nacer de 954 gramos.

Good y col. (214), al analizar los resultados del ensayo ETROP (10), encontraron una media de edad gestacional y peso al nacer de 25'3 semanas y 703 gramos respectivamente. Estos valores son inferiores debido a que los pacientes incluidos presentaban estadios de ROP grave (que precisaba tratamiento) y, por tanto, presumiblemente más prematuros debido a la relación inversa entre estas variables y la ROP.

Gunn y col. (215) y Austeng y col. (216) también observaron valores inferiores de edad gestacional (24'5 y 25'4 semanas respectivamente) y peso al nacer (720'8 y 776'9 gramos respectivamente) en sus estudios ya que los pacientes incluidos seguían criterios de cribado con menor edad gestacional al nacer que nuestro estudio (< 26-27 semanas).

En el estudio de Fortes y col. (217), siguiendo los mismos criterios de cribado que en nuestro estudio (< 32 semanas y/o < 1500 gramos), observaron una media de edad gestacional y peso al nacer algo superiores: 30'3 semanas y 1216'5 gramos.

También se siguen nuestros criterios de cribado en el estudio llevado a cabo por Amer y col. (218). En dicho estudio, la edad gestacional media fue de 27'1 semanas y el peso al nacer fue de 828'8 gramos.

Respecto al papel del oxígeno como factor de riesgo, la media de  $FiO_2$  máxima recibida fue en torno al 30%. Sin embargo, éste no es un valor representativo del tratamiento con oxigenoterapia recibida ya que este parámetro es difícil de controlar y, según la situación clínica del paciente, la modalidad de tratamiento recibido ha sido diferente (intubación, CPAP o gafas nasales). El tiempo con oxigenoterapia puede ser un valor más representativo de este factor de riesgo y, en nuestro estudio, los pacientes recibieron oxigenoterapia durante una media de 27 días.

De forma general, la recomendación utilizada por nosotros para el control de la oxigenoterapia es emplear en los menores de 32 semanas una  $FiO_2$  suficiente para mantener la saturación de oxígeno en torno al 90-95% y, por encima de las 32 semanas, hasta un 92-95% de saturación de oxígeno.

En el estudio de Vanderveen y col. (60), observaron que al disminuir los parámetros de oxigenoterapia durante las primeras semanas de vida, disminuía la incidencia de ROP grave (17'5% con los parámetros para mantener saturación al 87-97% y 5'6% con los parámetros para mantener saturación al 85-93%).

Wallace y col. (59), describen una menor incidencia de ROP grave en el grupo de estudio con menores saturaciones de oxígeno.

Sears y col. (61) tienen unos resultados similares. En su grupo de estudio, la incidencia de ROP fue del 35% antes de disminuir los parámetros en las primeras semanas de vida y, en cambio, fue del 13% al cambiar el protocolo de oxigenoterapia.

Tluczek y col. (219) estudiaron las diferencias al pasar de oxigenoterapia para mantener saturación del 90-99% al 85-93%. Observaron que la ROP se desarrolló en el 32'2% de los casos con saturaciones más altas y en el 26'8% de los casos con las saturaciones más bajas. La severidad, en cambio, de la ROP no se vio relacionada con el cambio en el protocolo de oxigenoterapia.

Todos estos hallazgos sobre el control de la oxigenoterapia para disminuir la incidencia de ROP, también están avalados por ensayos multicéntricos (ver

apartado 1.4.2.1): STOP-ROP (45), HOPE-ROP (47), SUPPORT (49), BOOST (50), COT (51), NeoProM (52).

En cuanto a los días de ingreso, los pacientes han precisado ingreso hospitalario durante una media de  $57 \pm 29$  días.

Anuk-Ince y col. (220) diferencian entre los pacientes sin ROP o con ROP leve (donde encuentran una media de días de hospitalización de  $41'6 \pm 18'1$  días) y aquéllos con ROP 3 con plus que precisó tratamiento; la media en este caso fue de  $76'7 \pm 28'2$  días.

En nuestro caso, al diferenciar entre el grupo de inmadurez y el desarrollo de ROP, encontramos una media de  $41 \pm 30$  días para el primer grupo y de  $85 \pm 30$  días en el segundo.

Lad y col. (221) durante el periodo comprendido entre 1997 y 2005 analizaron la relación con los días de ingreso en los pacientes prematuros y observaron una incidencia de ROP del 15'58% en aquéllos que estuvieron ingresados más de 28 días.

Durante su ingreso, han precisado el aporte de cafeína para el tratamiento de las apneas de la prematuridad un 92'8% de los pacientes. La media de la dosis total recibida ha sido de 238 mg.

Hussein y col. (66) han estudiado la relación de varios fármacos vasoactivos con el desarrollo de la ROP. La media de dosis total encontrada en su estudio fue algo superior:  $373 \pm 243$  mg. Consideran que una dosis acumulada superior a los 465mg sería predictiva de ROP grave con necesidad de tratamiento.

Es un hecho bien conocido que los pacientes prematuros tienen riesgo de desarrollar también otras patologías de la prematuridad ya que algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la ROP también están relacionados con el desarrollo de patologías en otros niveles del cuerpo (56).

En nuestro estudio, la patología más frecuentemente encontrada relacionada con la prematuridad a nivel sistémico ha sido el ductus arterioso persistente con un 36'1% de los casos, seguido por la hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular con un 11'3% de los casos. Se han encontrado, además, algunos casos de anemia y alteraciones de la coagulación (7'7%). Una patología muy relacionada con la prematuridad es la enterocolitis necrotizante que en nuestro estudio sólo la ha presentado un 6'7% de los pacientes.

## **5.2. Estudio de la ROP**

La incidencia de ROP en nuestra muestra poblacional ha sido del 43'2% (84 casos), de los cuales han requerido tratamiento por ROP grave el 23'8%. Por tanto, el 56'7% (110 casos) de los pacientes de nuestro estudio no presentó ROP.

Si estratificamos la muestra según la gravedad de los signos oftalmoscópicos, basándonos en la Clasificación Internacional de la ROP (7), observamos que el 56'7% de los pacientes presentó sólo signos de inmadurez sin desarrollar ningún grado de ROP. Respecto a los casos de ROP, el 12'9% presentó ROP 1, el 24'2% ROP 2, el 4'1% ROP 3 y el 2'1% AP-ROP. No hubo ningún caso de estadio 4 o 5 en nuestros pacientes.

Si comparamos los resultados de nuestro estudio con algunos ensayos multicéntricos, observamos que la incidencia de ROP es inferior en nuestra población: CRYO-ROP (65'5%), LIGHT-ROP (70%) o ETROP (68%) (8-10, 39).

Al comparar con otros estudios similares realizados fuera de España, que han seguido nuestros mismos criterios de cribado, los resultados obtenidos muestran una gran variabilidad en cuanto a la incidencia de ROP global y ROP grave (precisa tratamiento).

Fortes y col. (217) describen una incidencia de ROP en su estudio del 23'8% y del 5'1% en el caso de ROP severa que precisó tratamiento.

Prpic y col. (222), obtuvieron mayor incidencia con un 38'2% de casos de ROP global y un 30'6% de ROP que precisó tratamiento.

Bas y col. (223) encontraron una incidencia de ROP global del 30% y, en cambio, sólo un 16'5% de ROP tratada.

Amer y col. (218) observaron una incidencia del 23'32% de ROP global y sólo del 6'4% de ROP tratada.

Shah y col. (224) obtuvieron una incidencia de ROP global del 29'3% y, en cuanto a la ROP tratada, fue del 8%.

En el estudio de Brennan y col. (225) la incidencia fue similar a nuestro estudio, del 41'92%. La incidencia de ROP tratada, en cambio, fue bastante inferior, del 5'2%.

Demir y col. (40), estudiaron dos periodos consecutivos: de 2004 a 2008 y de 2009 a 2013. La incidencia de ROP global fue del 35'3% y del 48'2% respectivamente. En el caso de la ROP tratada, la incidencia fue similar en ambos grupos en torno al 11-12% (11'9% en el primer periodo y 11'4% en el segundo).

En los estudios llevados a cabo en nuestro país, encontramos cifras algo inferiores a las de nuestro estudio.

Hernández y col. (226) describen una incidencia de ROP global del 32'5% y González Viejo y col. (227) del 32'1%.

A pesar de ser algo inferiores a nuestro estudio, reflejan que la incidencia de cualquier grado de ROP no es alta en nuestro medio (estaríamos ante una incidencia del 30-40%).

Por otro lado, si comparamos las cifras obtenidas en nuestra población con aquellos estudios en que se aplicó un protocolo de restricción de oxigenoterapia (STOP-ROP (45), HOPE-ROP (47), SUPPORT (49), BOOST

(50), COT (51), NeoProM (52)), observamos una incidencia de ROP tratada del 9 al 16%, aproximadamente en los grupos de baja saturación, y de un 10 al 18% aproximadamente en el grupo de alta saturación . En nuestro estudio la incidencia de ROP grave registrada, a pesar del protocolo de baja saturación de nuestro centro, es superior a dichos estudios (23'8%).

En cuanto a la presencia de enfermedad plus, en nuestro estudio, del total de pacientes incluidos, sólo la presentaba el 7'2% (14 casos). Si tenemos en cuenta sólo los pacientes con ROP, la proporción es del 16'6% (14 casos de 84 pacientes con ROP).

La enfermedad plus se definió por un consenso de expertos a partir de los signos de una retinografía (82) en la que se apreciaba tortuosidad arterial y dilatación venosa severa. La presencia de estos signos, pero en menor cuantía que la enfermedad plus, se define como enfermedad preplus. Pero hay un gran espectro entre ambos conceptos respecto al grado de tortuosidad arterial y dilatación venosa que hace que sean ambos conceptos muy subjetivos, dependientes del observador (228).

Puesto que ambos conceptos son importantes ya que representan un alto valor predictivo de desarrollar enfermedad grave que precise tratamiento (si a la ROP severa se le asocia enfermedad plus, el riesgo de que se produzca un resultado estructural desfavorable aumenta hasta 8'6 veces), es esencial evitar esta subjetividad (228, 229). Para ello están surgiendo diversos programas informáticos que complementan las exploraciones clínicas de forma objetiva para cuantificar el grado de plus, entre ellos, encontramos el ROPTool (119, 120) y el i-ROP (230).

Al estudiar la relación de los distintos factores de riesgo con el desarrollo y gravedad de la ROP, en nuestro estudio observamos relaciones estadísticamente significativas con la edad gestacional, el peso al nacer, la oxigenoterapia y la ganancia de peso al mes de vida.

Fortes y col. (217), publicaron relaciones estadísticamente significativas de la ROP con la edad gestacional, el peso al nacer, la oxigenoterapia y la ganancia ponderal, aunque esta última era valorada a las 6 semanas de vida.

La ganancia ponderal postnatal está relacionada con los valores de IGF-1 y ambos se encuentran relacionados con el desarrollo de ROP (21, 22, 70). Se ha observado que los niveles de IGF-1 en los prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional al nacer están reducidos de forma significativa respecto a los prematuros de mayor edad gestacional (231). También se han encontrado menores niveles séricos de IGF-1 en los pacientes con menor peso al nacer (70). Por tanto, los paciente prematuros con más bajo peso al nacer y menor edad gestacional tiene que ser vigilados de forma más estrecha por el riesgo de desarrollar ROP más severa (220).

Durante el embarazo, los niveles de IGF-1 van aumentando con la edad gestacional gracias al aporte materno, sobre todo, durante el último trimestre. Al nacer de forma prematura, este aporte se ve interrumpido y va a depender del aporte nutricional, la ganancia ponderal, las infecciones y el estrés, entre otros (22)

Pero para medir los valores de IGF-1, se requieren análisis de laboratorio complejos y, además, sus valores límite pueden variar de unos laboratorios a otros. Debido a que es difícil establecer unos límites de IGF-1 para un criterio universal de cribado y a que es un procedimiento invasivo, se ha extendido el uso de la ganancia ponderal postnatal.

La ganancia ponderal postnatal empleada como medida de cribado ha demostrado ser un criterio predictivo de ROP severa en distintas poblaciones Europeas, así como en Norteamérica, América del Sur y Asia (21).

Nuestros resultados muestran una media de ganancia ponderal al mes de vida de 465'37 gramos. Su relación con el desarrollo de ROP es estadísticamente significativa, es decir, cuanto menor es la ganancia ponderal en nuestros pacientes, mayor es la frecuencia de casos de ROP. Además, las diferencias encontradas entre los pacientes con inmadurez sin ROP y los

distintos grupos de gravedad en el estudio dicotomizado, también son significativas.

Anuk-Ince y col. (220), describieron una ganancia ponderal al mes de vida de 408'4 gramos en el grupo de no ROP o ROP leve y, en cambio, una ganancia inferior, de 218'5 gramos en el grupo que desarrolló ROP grave.

En nuestro estudio, si comparamos los distintos grupos de gravedad, encontramos una ganancia de 537'9 gramos en el grupo que no desarrolló ROP, 374'8 gramos en el grupo de ROP leve y 365'8 gramos en el grupo de ROP grave.

Aunque no son estudios comparables debido a las diferencias en la metodología, nuestro estudio coincide en que la ganancia ponderal está asociada con la aparición de ROP, así como con su gravedad.

La medida de la ganancia ponderal y su relación con el desarrollo de ROP, ha estimulado la aparición de nuevas estrategias de cribado: WINROP (211), PINT (97), ROPScore (95) CO-ROP (100), CHOP-ROP (71), entre otros.

Entre ellos, destacamos el algoritmo WINROP ya que es el que hemos validado en nuestro estudio. Este algoritmo, inicialmente, se basaba en la edad gestacional, el peso al nacer, los niveles de IGF-1 y la ganancia ponderal para el cribado de la ROP. Para mejorar su aplicación y facilitar su utilidad, posteriormente se eliminó el IGF-1 y, en la actualidad, el algoritmo se aplica a través de una plataforma online en la cual, tras introducir los datos relativos a la edad gestacional, peso al nacer y ganancia ponderal semanal, se emite una alarma cuando considera que hay riesgo de desarrollar ROP.

En el estudio multicéntrico de Wu y col. (213), aplicaron la ganancia ponderal mediante el algoritmo WINROP en una muestra de 1706 pacientes de Estados Unidos y Canadá. Encontraron que identificaba de forma correcta a los pacientes con riesgo de ROP grave, así como a los que no lo tenían; permitiendo así disminuir el número de exploraciones oftalmológicas al espaciar las revisiones de los pacientes en los que no se produjo alarma de riesgo.

El algoritmo CHOP-ROP (71) también se basa, al igual que el WINROP, en la edad gestacional, el peso al nacer y la ganancia ponderal. Ambos algoritmos detectan fundamentalmente los casos de ROP grave. En cambio, el algoritmo CO-ROP pretende servir como criterio para el cribado de todos los estadios de ROP, no sólo los más graves. Este algoritmo se basa en la ganancia ponderal semanal durante el primer mes de vida y los primeros resultados obtenidos por Cao y col. (100) mostraron una media de peso al mes de vida de 293'1 gramos en el grupo que desarrolló ROP (225'3 gramos en el grupo de ROP severa), respecto a los 449'4 gramos del grupo sin ROP. Estas diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas. Con estos resultados, establecieron como criterio de cribado, además de la edad gestacional (< 30 semanas) y el peso al nacer (<1500 gramos), la ganancia ponderal al mes de vida inferior a los 650 gramos.

La posterior validación de este algoritmo llevada a cabo por Cao y col. (99) en 858 pacientes de Colorado, mostró una sensibilidad del 95% para la ROP global y del 98'1% para los casos de ROP grave.

En nuestro medio, este algoritmo no es aplicable pues nuestros criterios de cribado se basan en una edad gestacional superior (< 32 semanas). Pero hemos observado que los casos de ROP presentaban una media de ganancia ponderal al mes de vida por debajo de los 650 gramos que propone como límite este modelo.

Ante cualquier método nuevo de cribado, se requiere previo a su aplicación que sea validado en la población de riesgo ya que las características de la ROP pueden variar de unas zonas a otras (ver más adelante apartado 5.3). Hasta el momento, no existen otros estudios publicados que validen este algoritmo en otras poblaciones.

También existe en nuestro estudio una relación estadísticamente significativa con la dosis total de cafeína recibida, es decir, a mayor dosis total de cafeína más casos de ROP encontramos.

Hussein y col. (66) al estudiar la relación de varios fármacos vasoactivos con el desarrollo de la ROP, también observaron una asociación significativa entre la dosis total de cafeína recibida y el desarrollo de ROP, así como con los casos de ROP grave que precisaron tratamiento. Además, encontraron la misma relación con el uso de dopamina, pero no con la dosis total empleada. La relación de estos fármacos con la ROP se cree que se debe a la alteración que producen en el flujo sanguíneo coroideo el cual sufre el aporte sanguíneo a la retina periférica avascular de la ROP.

Sin embargo, Olea Vallejo y col. (44) no encontraron asociación entre los fármacos vasoactivos y la ROP en su estudio.

Respecto a la presencia de otras patologías de la prematuridad, como el ductus arterioso persistente, nuestros resultados muestran una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de ROP, aunque no con su gravedad.

Weintraub y col. (232), describieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin ROP y el grupo de ROP grave en cuanto a diversas patologías sistémicas, entre ellas, la sepsis, la hemorragia intraventricular y el ductus arterioso persistente.

Fortes Filho y col. (233) consideran que la hemorragia intraventricular estaba relacionada con el desarrollo de ROP.

García Serrano y col. (229) observaron un mayor riesgo de enfermedad plus y ROP en los pacientes con ductus arterioso persistente.

En relación a otros parámetros: sexo, gestación (única vs múltiple) y parto (eutócico vs cesárea), observamos que son variables independientes en nuestro estudio, sin asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de ROP.

El sexo masculino se creyó inicialmente que estaba relacionado con el desarrollo de ROP. Este hecho podría estar en relación con una mayor supervivencia en los prematuros de género femenino por una menor morbilidad debida a causas hormonales o relacionada con polimorfismos genéticos (2, 234).

Respecto a las gestaciones múltiples, en el estudio CRYO-ROP (8), sí se observó una asociación entre las gestaciones múltiples y el desarrollo de ROP (235).

Más tarde, Blumenfeld y col. (236), publicaron que no existían diferencias significativas en su estudio entre las gestaciones múltiples y únicas.

En España, García Serrano y col. (229), también encontraron diferencias en el desarrollo de enfermedad plus y ROP en los pacientes con gestación múltiple respecto a las gestaciones únicas. Creen que estas diferencias pueden ser debidas a que los gemelos, aunque de igual edad gestacional, no reciben la misma nutrición ni el mismo flujo vascular a nivel intrauterino. Además, son gestaciones con más riesgo de prematuridad, prolapso del cordón y crecimiento intrauterino retardado.

Gschlieber y col. (237), coinciden con los resultados de nuestro estudio. Estos autores describen, en cambio, una relación estadísticamente significativa entre el síndrome de transfusión feto-fetal y la ROP. Este síndrome ocurre en embarazos monocigóticos en el que los fetos comparten la placenta y se produce la transfusión de sangre (y, por tanto, nutrientes) desde un feto “donante” a otro “receptor”. Como consecuencia, ambos fetos sufren por hipoxia, el donante por hipovolemia y el receptor por sobrecarga de volumen. Concretamente, observaron una incidencia de ROP en su grupo de estudio del 82'4%, cuando existía síndrome de transfusión feto-fetal, y del 32'4% cuando no presentaban esta complicación. En cuanto a los casos de ROP que precisaron tratamiento, también fueron superiores en el grupo que presentaba síndrome de transfusión feto-fetal (un 35'3%, respecto al 20'6% del grupo sin dicho síndrome).

En cuanto al tipo de tratamiento aplicado. La mayoría de nuestros pacientes explorados para el cribado de ROP no presentó un grado de ROP grave que precisara tratamiento (89'7%).

Si tenemos en cuenta sólo los casos de ROP en lugar de la incidencia de tratamiento en la muestra poblacional global, la proporción de pacientes tratados dentro de este grupo fue del 23'8%.

En este grupo de pacientes tratados (grupo de ROP grave), la edad gestacional y el peso al nacer fueron inferiores al grupo de ROP leve sin tratamiento (edad gestacional de 27'4 semanas y peso al nacer de 959'5 gramos en el grupo de ROP leve y de 26'3 semanas y 861'3 gramos en el grupo de ROP grave).

En cuanto a la edad gestacional en la que se desarrolla el mayor estadio de ROP y, por tanto, se aplica el tratamiento, observamos en nuestro estudio una media de 36 semanas (se ha aplicado tratamiento entre las semanas 30 y 49 con una media de 36 semanas).

En el estudio CRYO-ROP (8), Palmer y col. observaron una media de edad gestacional en el grupo de ROP grave de 26'3 semanas y un peso al nacer de 800 gramos. Ambas cifras son similares a las de nuestro estudio. En cuanto a la edad gestacional en el momento de tratar la ROP, encontraron una media de 36'9 semanas (33'6-42 semanas), también similar a nuestros resultados. La incidencia de ROP en zona I fue del 2% (en nuestro estudio fue similar con un 2'1% de los casos).

En el estudio ETROP (10, 11, 214), Good y col. describen una media de edad gestacional y peso al nacer en el grupo de ROP grave de 25'3 semanas y 703 gramos de peso respectivamente, algo inferiores a nuestro estudio. Respecto a la edad en el momento de tratar la ROP, encontraron una media de 35'2 semanas (30'6-42'1 semanas). En este caso, la incidencia de ROP en zona I fue superior (9%).

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio, el 7'7% fue tratado con fotocoagulación láser y el 2'6% con antiVEGF (bevacizumab en todos los casos) combinado con fotocoagulación láser. Si tenemos en cuenta sólo el grupo de paciente con ROP, la proporción de tratamiento fue el 17'8% mediante fotocoagulación láser y del 5'9% antiVEGF + láser. En todos los pacientes fueron tratados ambos ojos pues no hemos observado asimetría significativa en el desarrollo de ROP en ningún caso

En todos los casos tratados en nuestro estudio, el resultado estructural fue favorable sin recurrencias ni progresión a estadios mayores (estadios 4-5).

Good y col. en el estudio ETROP (10, 11, 214) obtienen un 9'1% de resultados desfavorables. La recurrencia de los casos de ROP en la zona I tratados con láser se produjo en torno a las 55 semanas de edad.

Mintz-Hittner y col. en el estudio BEAT-ROP (13), de los casos de ROP en zona I tratados encontraron una tasa de recurrencia del 42% con el tratamiento láser y del 6% con bevacizumab. Además, observaron que la recurrencia se producía antes con el tratamiento láser (6 semanas tras el tratamiento) que con bevacizumab (16 semanas tras el tratamiento).

En la actualidad, el tratamiento de elección sigue siendo el láser, pero en los casos de la zona I y, sobre todo, si son agresivos (AP-ROP), hay beneficios documentados de la aplicación de bevacizumab (o ranibizumab) ya que impide el desarrollo de la retinopatía y, además, permite que la vascularización avance hacia la periferia (13, 24, 27, 29, 138, 139, 151, 152, 158, 159, 163, 164, 238-241).

Pero debemos tener en cuenta que, muchos de los casos de zona I, tras la aplicación del antiVEGF, pueden desarrollar una ROP más periférica (más parecida a la ROP normal) y además, al no producirse de forma completa la vascularización periférica con este tratamiento, pueden aparecer recurrencias de la ROP precoces o tardías con el riesgo de desprendimiento de retina que eso conlleva (23, 29, 138, 151, 156, 164, 171-174, 239) . Por ello, una vez conseguido que los vasos avancen de zona I, se recomienda combinar el

tratamiento con antiVEGF con el del láser convencional para conseguir mejores resultados y evitar las complicaciones derivadas de la persistencia de retina periférica avascular (150, 154, 160, 161, 242).

Chung y col. (154) aplicaron tratamiento combinado de bevacizumab y fotocoagulación láser, pero a diferencia de nuestro estudio, aplicaron el láser en primer lugar. Realizaron el tratamiento con láser desde el límite de la retina avascular en zona I hasta la ora serrata y, posteriormente (aunque en el mismo acto quirúrgico), inyectaron 0'75mg de bevacizumab. Obtuvieron resultados anatómicos favorables sin complicaciones con rápida resolución de la tortuosidad vascular y regresión de la neovascularización.

Lee y col. (243), publicaron un estudio similar. Compararon el tratamiento convencional (fotocoagulación láser) con el combinado en un grupo de pacientes con ROP 3 y enfermedad plus. Al igual que el estudio comentado anteriormente, el bevacizumab lo inyectaron en la misma sesión tras aplicar el láser con una dosis en este caso de 0'5mg. Los resultados mostraron mayor rapidez en la resolución de la enfermedad plus y desarrollo de cierta vascularización hacia la periferia en el grupo en el que se hizo el tratamiento combinado con bevacizumab. No observaron complicaciones ni tuvieron recurrencias del ROP en sus pacientes.

Nazari y col. (242), aplicaron el tratamiento combinado en una serie de casos de ROP severa con hemovítreo o hemorragias prerretinianas. Aplicaron en primer lugar el bevacizumab (0'625mg) y, una vez mejorada la opacidad de medios, aplicaron el tratamiento con láser. Los resultados observados mostraron rápida resolución de la enfermedad plus y reabsorción progresiva de las hemorragias. No se observaron complicaciones, los resultados anatómicos fueron favorables y no hubo que realizar retratamientos en ningún caso.

VanderVeen y col. (244), en su metanálisis concluyen que, pese a que son necesarios más estudios, hay mejores resultados con el tratamiento inicial con anti-VEGF en los casos de ROP en zona I y AP-ROP. En cambio, en los casos de ROP en zona II, no está claro la ventaja de usar anti-VEGF respecto al láser.

### 5.3. Validación del algoritmo WINROP

Tras analizar mediante la aplicación informática del algoritmo WINROP en nuestros pacientes, la ganancia ponderal semanal y su relación con el desarrollo de ROP, hemos obtenido una sensibilidad del 75%, una especificidad del 74%, un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 79%.

Si tenemos en cuenta sólo los pacientes con ROP grave que ha precisado tratamiento, la sensibilidad ha sido del 90%, la especificidad del 74%, el valor predictivo positivo del 39% y el valor predictivo negativo del 79%.

Por tanto, el 20% de los pacientes con ROP de nuestro estudio no se habrían detectado siguiendo como criterio de screening sólo la alarma WINROP (aunque si tenemos en cuenta la ROP grave, no se habría detectado sólo el 0'019%). Consideramos que el algoritmo WINROP no puede ser un criterio exclusivo de cribado en nuestro medio, sino que puede ser complementario con los criterios ya establecidos para disminuir el número de exploraciones.

En un principio, este algoritmo tenía una sensibilidad del 100% (93). Posteriormente, este algoritmo ha sido validado en otras poblaciones en distintas zonas del mundo y la sensibilidad no siempre ha sido del 100%.

Hellström y col. (92) fueron los primeros en validar el algoritmo sin la medida de los valores de IGF-1 del algoritmo original (es decir, basándose en la edad gestacional, peso al nacer y ganancia ponderal semanal). Encontraron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 84'3%. Al aplicarse este test, se podrían haber eliminado hasta el 76% de las exploraciones en estos pacientes.

Wu y col. (212) estudiaron la validez de este algoritmo en una muestra de 318 pacientes en Estados Unidos. Sólo lo aplicaron para los casos de ROP severa y observaron una sensibilidad del 100%, una especificidad del 81'7%, un valor predictivo positivo (VPP) del 34'6% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%. En este caso, la probabilidad de que un paciente en el que no se produzca alarma de riesgo no desarrolle ROP grave que precise

tratamiento, es del 100% y el algoritmo detectó todos los casos de ROP grave. Utilizando este test, se podrían haber evitado el 75% de las exploraciones sin perder ningún caso de ROP grave.

Sin embargo, en el estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá también por Wu y col. (213) los valores fueron inferiores. En este caso, el algoritmo WINROP mostró una sensibilidad del 98'6%, una especificidad del 38'7% y unos valores predictivos positivo y negativo del 13'1% y 99'7% respectivamente para los casos de ROP global. Si tenemos en cuenta sólo los casos de ROP grave con necesidad de tratamiento estos valores son similares, la sensibilidad fue del 97'3%, la especificidad del 38'6%, el VPP del 13'2% y el VPN del 99'3%.

Choi y col. (245), estudiaron una muestra de 314 pacientes y validaron el algoritmo sólo para los casos de ROP grave que precisó tratamiento. Obtuvieron una sensibilidad del 90%, una especificidad del 52'6%, un VPP del 21'7% y VPN del 97'3%.

Zepeda-Romero y col. (246), validaron el algoritmo WINROP en una muestra de 352 pacientes y encontraron una sensibilidad y especificidad baja, comparada con otras poblaciones, de 84'7% y 26'6% respectivamente.

Hard y col. (247), observaron una sensibilidad del 90'5% y una especificidad del 55%. Se podrían haber eliminado un 55% de las exploraciones, pero se habrían perdido dos casos de ROP grave con las importantes consecuencias derivadas de ello.

Sun y col. (248), encontraron una sensibilidad del 90% y una especificidad del 52'6%. En este caso, también se habrían perdido casos de ROP grave de haber seguido sólo este criterio de cribado.

Por tanto, los estudios que validan este algoritmo en las distintas poblaciones, incluido el nuestro, demuestran que, en la actualidad, no puede ser aplicado como criterio único, sólo es una medida complementaria para el diagnóstico de la ROP.







## 6. CONCLUSIONES



1. La mayoría de los pacientes diagnosticados de ROP en nuestro estudio no ha precisado tratamiento.
2. Nuestros criterios de cribado actuales permiten diagnosticar todos los casos de ROP grave que precisa tratamiento.
3. El desarrollo de ROP de cualquier grado se relaciona de forma estadísticamente significativa con la edad gestacional, el peso al nacer, la oxigenoterapia, los días de ingreso hospitalario, la dosis total de cafeína recibida, otras patologías de la prematuridad y la ganancia ponderal al mes de vida.
4. Hay diferencias en la edad gestacional, el peso al nacer y la ganancia ponderal al mes de vida, entre los distintos grupos de gravedad de la ROP.
5. El tratamiento de la ROP grave, siguiendo nuestros protocolos actuales, obtiene resultados anatómicos favorables en el 100% de los casos.
6. El uso de antiVEGF en los casos de AP-ROP encontrados en nuestros pacientes, ha mostrado buenos resultados.
7. En nuestra población el cribado exclusivo mediante el algoritmo WINROP no es aplicable, sólo puede emplearse como herramienta complementaria.
8. La patología sistémica que más se asocia con la prematuridad es el ductus arterioso persistente.



## 7. BIBLIOGRAFÍA



1. 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.
2. Kinsey V, Hemphill F. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol.* 1954;59(1):15-24.
3. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología Clínica.* 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2011. p. 573-576.
4. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25(2):203-204.
5. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48-50.
6. Patz A, Hoek 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.
7. Gole GA, Ells AL, Katz X, Holmstrom G, Fielder AR, Capone Jr A, et al. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *JAMA Ophthalmol.* 2005;123(7):991-999.
8. Palmer EA. Results of US randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol.* 1990;74(3):245-251.
9. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(11):1470-1476.
10. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology.* 2001;108(6):1013-1014.
11. Group ETROP. 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.
12. Vander JF, McNamara JA, Tasman W, Brown GC. Revised indications for early treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(3):406-407.
13. Mintz-Hittner H, Kennedy K, Chuang A. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Eng J Med.* 2011;3:603-615.

14. American Academy of Ophthalmology. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas: Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. Sección 6, 2011-2012. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 274-281.
15. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):83-88.
16. Hatcheson KA. Retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14(5):286-290.
17. Suelves AM. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye Brain.* 2016;8:37-43.
18. Quiram PA, Capone Jr A. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(3):228-234.
19. 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.
20. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1217-1228.
21. Jensen AK, Ying G-s, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Postnatal serum insulin-like growth factor I and retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2015;4(19):e12.
22. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445-1457.
23. Toy BC, Schachar IH, Tan GS, Moshfeghi DM. Chronic Vascular Arrest as a Predictor of Bevacizumab Treatment Failure in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2166-2175.
24. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology.* 2016; 123(9): 1845-1855.
25. Barquet LA. Papel del factor de crecimiento del endotelio vascular en las enfermedades de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015;90:3-5.
26. Chen S, Lian I, Hwang Y, Chen Y-H, Chang Y-C, Lee K-H et al. Intravitreal Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2015; 35(4): 667-674.
27. Alba L, Zaldua R, Masini R. Off-label use of intravitreal bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol (English Edition).* 2015;90(2):81-86.

28. Cheng H-C, Lee S-M, Hsieh Y-T, Lin P-K. Efficacy of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina*. 2015;35(4):660-666.
29. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):536-543.
30. Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor antagonist therapy for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):925-943.
31. Balogh Á, Derzbach L, Vannay Á, Vásárhelyi B. Lack of association between insulin-like growth factor I receptor G+ 3174A polymorphism and retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(8):1035-1038.
32. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia JS, Vanhole C, Palmer C, et al. A randomised controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, "NIRTURE"(neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatr*. 2007;7(1):1.
33. Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera J. IGF-I, VEGF y bFGF, como factores pronósticos de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(11):641-646.
34. 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):4738-4747.
35. Rivera JC, Sapienza P, Joyal J-S, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology*. 2011;100(4):343-353.
36. 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.
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. Chen Y-H, Lien R-I, Tsai S, Chang C-J, Lai C-C, Chao A-N, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: two-year outcomes of a prospective study. *Retina*. 2015;35(1):141-148.
39. Reynolds J, Hardy R, Kennedy K, Spencer R, Van Heuven W, Fielder A. for the Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative

Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-1576.

40. Demir S, Yücel ÖE, Niyaz L, Karakuş G, Aritürk 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.

41. Ugurbas SC, Gulcan H, Canan H, Ankarali H, Torer B, Akova YA. Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. *J AAPOS*. 2010;14(6):506-510.

42. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.

43. Port AD, Chan RP, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(10):1669-1677.

44. Vallejo JO, Ruhi FC, Serra MS, Rotger EF, Ferre CG, Jaume MF. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr*. 1997;47:172-176.

45. 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.

46. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17(3):229-234.

47. McGregor M, Bremer D, Cole C, McClead R, Phelps D, Fellows R, et al. HOPE-ROP Multicenter Group. High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity study. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation > 94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2002;110(3):540-544.

48. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, Chen M, Bednarek FJ, Cole C, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. *Neonatology*. 2010;99(2):104-111.

49. Network SSGotEKSNR. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;2010(362):1959-1969.

50. Khadawardi E, Al Hazzani F. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants the BOOST II United Kingdom, Australia, and New Zealand Collaborative Groups. *J Clin Neonatol*. 2013;2(2): 73-75.

51. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or

disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(20):2111-2120.

52. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011;11(1):1-9.

53. Rook D, Schierbeek H, van der Eijk AC, Longini M, Buonocore G, Vento M, et al. Resuscitation of very preterm infants with 30% vs. 65% oxygen at birth: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13(1):1-6.

54. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity: A Danish National Study. *Ophthalmology*. 2016;123(4):796-803.

55. Mehdi MK-i-M, Sage-Ciocca D, Challet E, Malan A, Hicks D. Oxygen-induced retinopathy induces short-term glial stress and long-term impairment of photoentrainment in mice. *Graefes Arch Clin Experimental Ophthalmol*. 2014;252(4):595-608.

56. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:1-9.

57. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):200-210.

58. Wiwatwongwana A, Kersey JP, Gardiner JA. The effect of changing oxygen saturation protocols on the incidence of laser treatment for retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(6):585-589.

59. Wallace DK, Veness-Meehan KA, Miller WC. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *J AAPOS*. 2007;11(2):170-174.

60. VanderVeen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(5):445-448.

61. Sears JE, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116(3):513-518.

62. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;105(3):189-199.

63. Lee J, Dammann O, editors. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012; 17(1): 26-29.

64. Kurtul BE, Kabatas EU, Zenciroglu A, Ozer PA, Ertugrul GT, Beken S, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2015;19(4):327-331.
65. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, nae Kim S, Choe G, Ahn J, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(6):915-923.
66. Hussein MA, Coats DK, Khan H, Paysse EA, Steinkuller PG, Kong L, et al. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2014;18(4):332-337.
67. Clemett R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):155-163.
68. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2016;20(4):348-352.
69. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):1-8.
70. Hellström A, Engström E, Hård A-L, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016-1020.
71. Binenbaum G, Ying G-s, 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.
72. 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.
73. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, Piemontese P, Amato O, Orsi A, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1-6.
74. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):1-5.
75. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, Öztuna D, Uraş N. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants with Birth Weight of 1500 g or more. *Am J Ophthalmol*. 2016; 168: 201-206.
76. Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci*. 2010;17(1):1-7.

77. Ortega-Molina J, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, Solans-Pérez de Larraya A, Chaves-Samaniego M, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and environmental influences on retinopathy of prematurity. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-8.
78. Dailey WA, Gryc W, Garg PG, Drenser KA. Frizzled-4 variations associated with retinopathy and intrauterine growth retardation: a potential marker for prematurity and retinopathy. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1917-1923.
79. Gismondi D, Ndoja L, Qu X, Shastry BS. Lack of association of VEGF gene 3'-UTR polymorphisms (C702T, C936T and G1612A) and the risk of developing advanced retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012:1-3.
80. Shastry BS. Lack of association of VEGF (- 2578 C→ A) and ANG 2 (- 35 G→ C) gene polymorphisms with the progression of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(6):859-860.
81. Shastry BS, Qu X. Lack of association of the VEGF gene promoter (- 634 G→ C and - 460 C→ T) polymorphism and the risk of advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(5):741-743.
82. Pediatrics AAO. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1984;74(1):127-133.
83. Pandya HK, Faia LJ, Robinson J, Drenser KA. Macular Development in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-6.
84. Vinekar A, Trese MT, Capone A, Group PSfRoPC. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: impact on treatment approach. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(3):548-555.
85. Soh Y, Fujino T, Hatsukawa Y. Progression and timing of treatment of zone I retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(3):369-374.
86. Shin DH, Kong M, Kim SJ, Ham DI, Kang SW, Chang YS, et al. Risk factors and rate of progression for zone I versus zone II type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2014;18(2):124-128.
87. Novella CF, Viejo IG, Royo VP, Fernández RM, Iztueta MG, Calvo JP, et al. Programa de cribado para la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(5):184-188.
88. Wilkinson A, Haines L, Head K, Fielder A. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):71-74.

89. Ells A, Harvey P, Hindle W, LaRoche GR, Little J, Lyons C, et al. Guidelines for screening examinations for retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol.* 2000;5(35):251-252.
90. Hutchinson AK, Melia M, Yang MB, VanderVeen DK, Wilson LB, Lambert SR. 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.
91. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård A-L, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics.* 2006;117(6):1930-1938.
92. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* 2009;123(4):638-645.
93. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(5):622-627.
94. González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V. El algoritmo WINROP y otras novedades en el cribado de la retinopatía del prematuro. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(2):43-44.
95. Eckert G, Fortes Filho J, Maia M, Procianoy R. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye.* 2012;26(3):400-406.
96. Binenbaum G, Ying G-s, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics.* 2011;127(3):607-614.
97. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149(3):301-307.
98. Van Sorge A, Schalij-Delfos N, Kerkhoff F, Van Rijn L, van Hillegersberg J, van Liempt I, et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(9):1143-1147.
99. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, McCourt EA, Palestine A, Enzenauer RW, et al. Colorado retinopathy of prematurity model: a multi-institutional validation study. *J AAPOS.* 2016;20(3):220-225.

100. 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.
101. Moral-Pumarega MT, Caserío-Carbonero S, De-La-Cruz-Bértolo J, Tejada-Palacios P, Lora-Pablos D, Pallás-Alonso CR. Pain and stress assessment after retinopathy of prematurity screening examination: indirect ophthalmoscopy versus digital retinal imaging. *BMC Pediatr*. 2012;12(1):132-139.
102. Ortiz Castillo J, Guezala T. Eficacia y seguridad de la midriasis farmacológica en prematuros. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(4):204-205.
103. Ahmed M, Forcina B, Bonsall D. Quantifying and qualifying the use of topical anesthetics in retinopathy of prematurity examinations. *J AAPOS*. 2016;20(2):177-178.
104. Wood MG, Kaufman LM. Apnea and bradycardia in two premature infants during routine outpatient retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2009;13(5):501-503.
105. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2006;10(2):107-111.
106. Weaver DT. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(5):425-431.
107. Tejada-Palacios P, Zarratea L, Moral M, de la Cruz-Bértolo J. Estudio comparativo de RetCam II frente a oftalmoscopia binocular en el cribado de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(8):373-378.
108. Daniel E, Quinn GE, Hildebrand PL, Ells A, Hubbard GB, Capone A, et al. Validated system for centralized grading of retinopathy of prematurity: telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(6):675-682.
109. Karp KA, Baumritter A, Pearson DJ, Pistilli M, Nyquist D, Huynh M, et al. Training retinal imagers for retinopathy of prematurity (ROP) screening. *J AAPOS*. 2016;20(3):214-219.
110. Silva RA, Murakami Y, Jain A, Gandhi J, Lad EM, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 18-month experience with telemedicine screening. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):129-136.
111. Murakami Y, Silva RA, Jain A, Lad EM, Gandhi J, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 24-month experience with telemedicine screening. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):317-322.



112. Silva RA, Murakami Y, Lad EM, Moshfeghi DM. Stanford University network for diagnosis of retinopathy of prematurity (SUNDRROP): 36-month experience with telemedicine screening. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2011;42(1):12-19.
113. Fijalkowski N, Zheng LL, Henderson MT, Wallenstein MB, Leng T, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRROP): four-years of screening with telemedicine. *Current eye research*. 2013;38(2):283-291.
114. Fijalkowski N, Zheng LL, Henderson MT, Wang SK, Wallenstein MB, Leng T, et al. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRROP): five years of screening with telemedicine. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2014;45(2):106-113.
115. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB, Henderson MT, Leng T, Moshfeghi DM. SUNDRROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):101-106.
116. Balasubramanian M, Capone Jr A, Hartnett ME, Pignatto S, Trese MT. The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study (PHOTO-ROP): study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Retina*. 2006;26(7):4-10.
117. Photo-ROP Cooperative Group. The photographic screening for retinopathy of prematurity study (Photo-ROP): primary outcomes. *Retina*. 2008;28(3):47-54.
118. Wallace DK, Freedman SF, Zhao Z, Jung S-H. Accuracy of ROPTool vs individual examiners in assessing retinal vascular tortuosity. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(11):1523-1530.
119. Wallace DK, Zhao Z, Freedman SF. A pilot study using "ROPTool" to quantify plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2007;11(4):381-387.
120. Wallace DK, Freedman SF, Zhao Z. Evolution of plus disease in retinopathy of prematurity: quantification by ROPTool. *Trans Am Acad Ophthalmol*. 2009;107:47-52.
121. Wallace DK, Freedman SF, Zhao Z. A pilot study using ROPTool to measure retinal vascular dilation. *Retina*. 2009;29(8):1182-1187.
122. Cabrera MT, Freedman SF, Kiely AE, Chiang MF, Wallace DK. Combining ROPTool measurements of vascular tortuosity and width to quantify plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2011;15(1):40-44.
123. Vickers LA, Freedman SF, Wallace DK, Prakalapakorn SG. ROPTool analysis of images acquired using a noncontact handheld fundus camera (Pictor)—a pilot study. *J AAPOS*. 2015;19(6):570-572.

124. Campbell JP, Ataer-Cansizoglu E, Bolon-Canedo V, Bozkurt A, Erdogmus D, Kalpathy-Cramer J, et al. Expert diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity from computer-based image analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(6):651-657.
125. Pueyo V, González I, Altemir I, Pérez T, Gómez G, Prieto E, et al. Microstructural changes in the retina related to prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):797-802.
126. Villegas VM, Capó H, Cavuoto K, McKeown CA, Berrocal AM. Foveal Structure–Function Correlation in Children With History of Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(3):508-512.
127. Chen Y-H, Lien R, Chiang MF, Huang C-Y, Chang C-J, Wang N-K, et al. Outer Retinal Structural Alternation and Segmentation Errors in Optical Coherence Tomography Imaging in Patients With a History of Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:169-180.
128. Rothman AL, Sevilla MB, Freedman SF, Tong AY, Tai V, Tran-Viet D, et al. Assessment of retinal nerve fiber layer thickness in healthy, full-term neonates. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):803-811.
129. Rothman AL, Sevilla MB, Mangalesh S, Gustafson KE, Edwards L, Cotten CM, et al. Thinner Retinal Nerve Fiber Layer in Very Preterm Versus Term Infants and Relationship to Brain Anatomy and Neurodevelopment. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(6):1296-1308.
130. Erol MK, Coban DT, Ozdemir O, Dogan B, Tunay ZO, Bulut M. Choroidal thickness in patients with retinopathy of prematurity. *Retina.* 2016;36(6):1191-1198.
131. Wu W-C, Shih C-P, Wang N-K, Lien R, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1451-1458.
132. Maldonado RS, Yuan E, Tran-Viet D, Rothman AL, Tong AY, Wallace DK, et al. Three-dimensional assessment of vascular and perivascular characteristics in subjects with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2014;121(6):1289-1296.
133. Patel SN, Klufas MA, Ryan MC, Jonas KE, Ostmo S, Martinez-Castellanos MA, et al. Color fundus photography versus fluorescein angiography in identification of the macular center and zone in retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(5):950-957.
134. Zepeda-Romero LC, Oregon-Miranda AA, Lizarraga-Barrón DS, Gutiérrez-Camarena O, Meza-Anguiano A, Gutiérrez-Padilla JA. Early retinopathy of prematurity findings identified with fluorescein angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(9):2093-2097.



135. Fung TH, Yusuf IH, Xue K, Smith LM, Patel CK. Heidelberg spectralis ultra-widefield fundus fluorescein angiography in infants. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(1):78-84.
136. Ng EY, Lanigan B. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;43(2):85-90.
137. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS*. 2014;18(2):120-123.
138. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2212-2219.
139. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M, et al. Retinal Vascular Development With 0.312 Mg Intravitreal Bevacizumab To Treat Severe Posterior Retinopathy Of Prematurity. *Retina*. 2017;37(1):97-111.
140. Novella CF, Viejo IG, Royo VP, Fernández RM, Iztueta MG, Calvo JP, et al. Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(6):231-236.
141. Group CfRoPC. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(3):311-318.
142. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome<sup>1</sup> <sup>1</sup>None of the authors has any financial or proprietary interest in any of the techniques or equipment discussed in this article. *Ophthalmology*. 2002;109(5):928-934.
143. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome<sup>1</sup> <sup>1</sup>None of the authors has any financial or proprietary interest in any of the techniques or equipment discussed in this article. *Ophthalmology*. 2002;109(5):936-941.
144. Imamoglu EY, Gunay M, Gursoy T, Imamoglu S, Ekmekci OB, Celik G, et al. Effect of laser photocoagulation on plasma levels of VEGF-A, VEGFR-2, and Tie2 in infants with retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2014;18(5):466-470.
145. Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(3):164-170.

146. Alme AM, Mulhern ML, Hejkal TW, Meza JL, Qiu F, Ingvoldstad DD, et al. Outcome of retinopathy of prematurity patients following adoption of revised indications for treatment. *BMC Ophthalmol.* 2008;8(1):23-30.
147. Kwon JY, Ghodasra DH, Karp KA, Ying G-s, Wilson CM, Huang J, et al. Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2012;16(4):350-353.
148. Rezai KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):621-626.
149. Paysse EA, Hussein MA, Miller AM, McCreery KMB, Coats DK. Pulsed mode versus near-continuous mode delivery of diode laser photocoagulation for high-risk retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2007;11(4):388-392.
150. Yoon J, Shin D, Kim S, Ham D-i, Kang S, Chang Y, et al. Outcomes After Laser Versus Combined Laser And Bevacizumab Treatment For Type 1 Retinopathy Of Prematurity In Zone I. *Retina.* 2017;37(1):88-96.
151. Henry CR, Sisk RA, Tzu JH, Albin TA, Davis JL, Murray TG, et al. Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *J AAPOS.* 2015;19(6):541-548.
152. Azad R, Chandra P. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(4):319.
153. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(1):75.
154. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin®) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(11):1727-1730.
155. Alba L, Zaldua R, Masini R. Uso off-label de bevacizumab intravítreo en retinopatía del prematuro severa. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015;90(2):81-86.
156. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2010;14(5):457-459.
157. Sukgen EA, Koçluk Y. Treatment for stage 4A retinopathy of prematurity: laser and/or ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016:1-7.
158. Khodabande A, Niyousha MR, Roohipoor R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2016;20(6):490-492.

159. Wu W-C, Kuo H-K, Yeh P-T, Yang C-M, Lai C-C, Chen S-N. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):150-158.
160. Kim J, Kim SJ, Chang YS, Park WS. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina.* 2014;34(1):77-82.
161. Altinsoy HI, Mutlu FM, Güngör R, Sarici SÜ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina.* 2010;9:1-5.
162. 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.
163. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity—27 month follow-up results from Turkey. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(10):1677-1683.
164. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology.* 2015;122(5):1008-1015.
165. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1327-1333.
166. Hong YR, Kim YH, Kim SY, Nam GY, Cheon HJ, Lee SJ. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection. *Retina.* 2015;35(9):1772-1777.
167. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):327-333.
168. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(4):391-397.
169. Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, Wen J, Chen L. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(1):31-36.



170. Wu W-C, Shih C-P, Lien R, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2016.
171. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina*. 2015;35(4):675-680.
172. 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.
173. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J AAPOS*. 2013;17(3):323-325.
174. Chen W, Binenbaum G, Karp K, Baumritter A, Pearson DJ, Maguire AM, et al. Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. *J AAPOS*. 2014;18(4):402-404.
175. Kaiser RS, Fenton GL, Tasman W, Trese MT. Adult retinopathy of prematurity: retinal complications from cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):729-735.
176. Takeyama M, Iwaki M, Zako M. Recurrent vitreous hemorrhage associated with regressed retinopathy of prematurity in a 47-year-old patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8(1):183.
177. Gunay M, Sekeroglu MA, Celik G, Gunay BO, Unlu C, Ovali F. Anterior segment ischemia following diode laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(6):845-848.
178. Salgado CM, Celik Y, VanderVeen DK. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(1):6-9.
179. Baker PS, Tasman W. Myopia in adults with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(6):1090-1094.
180. Davitt BV, Quinn GE, Wallace DK, Dobson V, Hardy RJ, Tung B, et al. Astigmatism progression in the early treatment for retinopathy of prematurity study to 6 years of age. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2326-2329.
181. Fledelius HC, Fledelius C. Eye Size in Threshold Retinopathy of Prematurity, Based on a Danish Preterm Infant Series: Early Axial Eye Growth, Pre-and Postnatal AspectsThe Early Growth Pattern of the Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4177-4184.

182. Yeter V, Aritürk N, Bırlıncı H, Süllü Y, Güngör İ. Effects of birth weight on anterior segment measurements in full-term children without low birth weight by dual-Scheimpflug analyzer. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):832-840.
183. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-1916.
184. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C, et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1058-1064.
185. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Wallace DK, Hardy RJ, Tung B, et al. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: findings at 4 to 6 years of age. *J AAPOS*. 2013;17(2):124-128.
186. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *A J Ophthalmol*. 2013;155(6):1119-1124.
187. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS*. 2011;15(6):536-540.
188. Davitt BV, Christiansen SP, Hardy RJ, Tung B, Good WV, Group ETfRoPC. Incidence of cataract development by 6 months' corrected age in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *J AAPOS*. 2013;17(1):49-53.
189. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(2):175-180.
190. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS*. 2012;16(5):449-452.
191. Cernichiaro-Espinosa LA, García-Huerta MM, Giordano VE, Salinas-Longoria SM, Romero-Vera R, García-Aguirre G, et al. Comparison of iridocorneal angle in infants with retinopathy of prematurity and healthy infants using spectral domain optical coherence tomography. *J AAPOS*. 2014;18(4):344-346.
192. Acar DE, Acar U, Ozdemir O, Tunay ZO. Determination of normal values of intraocular pressure and central corneal thickness in healthy premature infants—a prospective longitudinal study. *J AAPOS*. 2016;20(3):239-242.

193. Acar DE, Acar U, Tunay ZO, Ozdemir O, Dolgun A, Erdurmus M. The intraocular pressure and central corneal thickness in healthy premature infants. *J AAPOS*. 2015;19(2):108-111.
194. González Viejo I, Pueyo V, Ferrer C, García-Ormaechea I, Prieto E. Síndrome visual de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014;89(11):429-430.
195. Roman C, Baker-Nobles L, Dutton GN, Luiselli TE, Flener BS, Jan JE, et al. Statement on cortical visual impairment. *J Vis Impair Blind*. 2010;104(10):613-623.
196. Siatkowski RM, Good WV, Summers CG, Quinn GE, Tung B. Clinical characteristics of children with severe visual impairment but favorable retinal structural outcomes from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS*. 2013;17(2):129-134.
197. Siatkowski RM, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Palmer EA, Tung B. Severe visual impairment in children with mild or moderate retinal residua following regressed threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2007;11(2):148-152.
198. Pinello L, Manea S, Dalla Pozza LV, Mazzarolo M, Facchin P. Visual, motor, and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J AAPOS*. 2013;17(4):352-356.
199. Lehman SS. Cortical visual impairment in children: identification, evaluation and diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(5):384-387.
200. Himmelbach M, Karnath H-O. Dorsal and ventral stream interaction: contributions from optic ataxia. *J Cognitive Neurosci*. 2005;17(4):632-640.
201. Dutton GN. 'Dorsal stream dysfunction' and 'dorsal stream dysfunction plus': a potential classification for perceptual visual impairment in the context of cerebral visual impairment? *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(3):170-172.
202. Ahmed M, Dutton G. Cognitive visual dysfunction in a child with cerebral damage. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38(8):736-739.
203. Ortibus E, Lagae L, Casteels I, Demaerel P, Stiers P. Assessment of cerebral visual impairment with the L94 visual perceptual battery: clinical value and correlation with MRI findings. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(3):209-127.
204. van Genderen M, Dekker M, Pilon F, Bals I. Diagnosing cerebral visual impairment in children with good visual acuity. *Strabismus*. 2012;20(2):78-83.
205. Macintyre-Beon C, Young D, Calvert J, Ibrahim H, Dutton G, Bowman R. Reliability of a question inventory for structured history taking in children with cerebral visual impairment. *Eye*. 2012;26(10):1393.

206. Ortibus E, Laenen A, Verhoeven J, De Cock P, Casteels I, Schoolmeesters B, et al. Screening for cerebral visual impairment: value of a CVI questionnaire. *Neuropediatrics*. 2011;42(04):138-147.
207. Dutton GN. Structured history taking to characterize visual dysfunction and plan optimal habilitation for children with cerebral visual impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(5):390.
208. Dutton GN, Day RE, McCulloch DL. Who is a visually impaired child? A model is needed to address this question for children with cerebral visual impairment. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(3):212-213.
209. García-Ormaechea I, González I, Duplá M, Andres E, Pueyo V. Validation of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. *Early Hum Dev*. 2014;90(10):635-638.
210. Pueyo V, García-Ormaechea I, González I, Ferrer C, de la Mata G, Duplá M, et al. Development of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. *Early Hum Dev*. 2014;90(4):165-168.
211. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård A-L, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711-1718.
212. Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):443-447.
213. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A, Consortium W. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):992-999.
214. Good W, Hardy R, Dobson V, Palmer E, Phelps D, 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.
215. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(1):93-99.
216. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(10):1315-1319.
217. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, dos Santos PGB, da Costa MC, Procianny RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of

other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248(6):893-900.

218. Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI, Al-Dabaan AA, Rashid K. Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? Br J Ophthalmol. 2012;96(8):1052-1055.

219. Tlucek PS, Grace SF, Anderson MP, Siatkowski RM. Effect of the oxygen saturation target on clinical characteristics of early-versus late-onset retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2012;16(1):70-74.

220. Anuk-İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun İ, Kurt A, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Turk J Pediatr. 2013;55(3):304.

221. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. Am J Ophthalmol. 2009;148(3):451-458.

222. Prpić I, Mahulja-Stamenković V, Kovačević D, Škarpa-Prpić I. Prevalence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population in Croatia. Coll Antropol. 2011;35(2):69-72.

223. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Oguz SS, Ovalı F, Demirel N, et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Br J Ophthalmol. 2015;99(10):1311-1314.

224. Shah V, Yeo C, Ling Y, Ho L. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2005;34(2):169-178.

225. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell D. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. Eye. 2003;17(2):183-188.

226. Hernandez M OC, Bosch V et al. Retinopathy of prematurity in the Murcia region of Spain. Incidence and severity. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008;83:423-428.

227. González VI, Ferrer NC, Pueyo RV, García ME, Rite GS, Caballero PV, et al., editors. [Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?]. Ann Pediatr; 2011;74(1):25-30.

228. Wallace DK, Freedman SF, Hartnett ME, Quinn GE. Predictive value of pre-plus disease in retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2011;129(5):591-596.

229. Garcia Serrano JL, Ramírez García MN, Piñar Molina R. Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84:191-198.

230. Campbell JP, Kalpathy-Cramer J, Erdogmus D, Tian P, Kedarisetti D, Moleta C, et al. Plus Disease in Retinopathy of Prematurity: A Continuous Spectrum of Vascular Abnormality as a Basis of Diagnostic Variability. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2338-2344.
231. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata Y, Nakayama H, Kinukawa N, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. *Pediatric Res*. 2001;50(6):732-736.
232. Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(5):419-424.
233. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):831-836.
234. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990-996.
235. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-237.
236. Blumenfeld LC, Siatkowski RM, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(2):197-203.
237. Gschließer A, Stifter E, Neumayer T, Moser E, Papp A, Dorner G, et al. Twin-twin transfusion syndrome as a possible risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(1):151-156.
238. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):20.
239. Zhang G, Yang M, Zeng J, Vakros G, Su K, Chen M, et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina*. 2016.
240. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS*. 2015;19(2):140-144.
241. Patel JR, Ranjan SS, Wasserman BN. Antivascular endothelial growth factor in the treatment of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(5):387-392.

242. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, Falavarjani KG. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(12):1713-1718.
243. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim J-G. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(9):1257-1262.
244. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. 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.
245. Choi J-H, Löfqvist C, Hellström A, Heo H. Efficacy of the screening algorithm WINROP in a Korean population of preterm infants. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(1):62-66.
246. Zepeda-Romero LC, Hård A-L, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):720-723.
247. Hård A-L, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianoy RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(11):1432-1436.
248. Sun H, Kang W, Cheng X, Chen C, Xiong H, Guo J, et al. The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology.* 2013;104(2):127-132.