

MODELO PREDICTIVO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO SUSCEPTIBLE DE TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ÁREA AVASCULAR DE LA RETINA Y LA VELOCIDAD DE VASCULARIZACIÓN SEMANAL



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Olena Protsyk Protsyk

Directores: Dr. José Luis García Serrano

Dr. José Uberos Fernández

Programa de Doctorado: Medicina Clínica y Salud Pública

Escuela de Doctorado: Ciencias de la Salud

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Olena Protsyk Protsyk
ISBN: 978-84-1195-808-0
URI: <https://hdl.handle.net/10481/104882>



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

El doctor José Uberos Fernández, catedrático del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada, y el doctor José Luis García Serrano, profesor contratado asociado al Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Universidad de Granada, certifican que:

El trabajo de investigación que recoge esta Memoria de Tesis Doctoral, titulada “**Modelo predictivo de retinopatía del prematuro susceptible de tratamiento en función del área avascular de la retina y la velocidad de vascularización semanal**”, presentada por la graduada en medicina en Granada Dña. Olena Protsyk Protsyk, ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión.

Vº Bº El Director de Tesis

Firmado por UBEROS
FERNANDEZ JOSE -
***2985** el día
13/10/2024 con un
certificado emitido
por AC FNMT Usuarios

D. José Uberos Fernández

Catedrático del Departamento de Pediatría
de la Universidad de Granada
Facultativo especialista de Área de Pediatría
del Hospital Universitario Clínico San Cecilio
de Granada

Vº Bº El Director de Tesis

Firmado por GARCIA SERRANO
JOSE LUIS - ***1322** el día
10/10/2024 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

D. José Luis García Serrano

Profesor Contratado de la
Universidad de Granada
Facultativo especialista de Área de
Oftalmología del Hospital Universitario Clínico
San Cecilio de Granada

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, José Luis García Serrano, por confiar en mí y darme la oportunidad de formar parte de su proyecto en sus últimas etapas. Gracias por compartir de forma docente y generosa tus conocimientos. Y gracias por tu paciencia, comprensión y atención meticulosa en cada paso, ha sido esencial en este camino.

A José Uberos Fernández, por su respaldo y supervisión académica. Su experiencia en la UCI pediátrica y neonatología ha sido fundamental para asegurar la calidad de los datos en este estudio, así como su compromiso en el seguimiento de nuestros pacientes.

A Carmen Rosa Garrido, por su asesoramiento y experiencia en el análisis de los datos.

A Manuel Romera, por la elaboración de las ilustraciones, su predisposición para entender la patología y aceptar todas las modificaciones.

A la Sección de Oftalmología Infantil del Servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Málaga, por la cesión de fotografías para la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A la Universidad de Granada, por acogerme y brindarme un lugar en el que siempre me he sentido como en casa.

A mis padres, quienes con su dedicación me han inculcado la importancia de luchar y esforzarse por lo que uno se propone.

A Antonio, mi refugio y mi pilar, por acompañarme en esta etapa y en todas las demás. Sin tu paciencia y amor, no habría sido posible.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	6
2. RESUMEN	9
3. INTRODUCCIÓN	11
3.1. DEFINICIÓN	12
3.2. FISIOPATOLOGÍA.....	12
3.2.1. Vascularización normal de la retina	12
3.2.2. Vascularización patológica de la retina.....	13
3.2.3. Flujo sanguíneo.....	13
3.2.4. Estrés oxidativo.....	14
3.2.5. Factores de crecimiento.....	14
3.3. CLASIFICACIÓN.....	16
3.3.1. Localización	16
3.3.2. Estadio.....	17
3.3.3. Extensión	18
3.3.4. Enfermedad plus y pre-plus	18
3.3.5. ROP agresiva (A-ROP), anteriormente referida como ROP agresiva-posterior (AP-ROP)	18
3.3.6. Regresión.....	19
3.3.7. Reactivación	19
3.4. FACTORES DE RIESGO	19
3.5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	23
3.6. EPIDEMIOLOGÍA	23
3.6.1. Prevalencia global	23
3.6.2. Prevalencia en España.....	24
3.6.3. Impacto funcional.....	26
3.7. PROTOCOLOS DE CRIBADO	26
3.7.1. España	26
3.7.2. Otros países	28
3.7.3. Algoritmos de cribado	29
3.8. TRATAMIENTOS	31
3.8.1. Criterios de tratamiento	31
3.8.2. Opciones de tratamiento.....	31
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	34
4.1. JUSTIFICACIÓN	35
4.2. OBJETIVOS	36
4.2.1. Objetivo principal	36
4.2.2. Objetivos secundarios.....	36
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO	38
5.2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	38
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	38
5.4. EXPLORACIÓN REALIZADA	40
5.5. VARIABLES	41
5.6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS	47
5.6.1. Estadística descriptiva	47
5.6.2. Análisis bivalente	47

5.6.3. Curva ROC.....	48
5.6.4. Análisis multivariante.....	48
6. RESULTADOS	49
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	51
6.1.1. Variables cuantitativas.....	51
6.1.2. Variables cualitativas	66
6.2. ANÁLISIS INFERENCIAL SEGÚN LA ROP TRATADA.....	92
6.2.1. Análisis bivalente y regresiones logísticas individuales.....	92
6.2.2. Análisis multivariante.....	140
7. DISCUSIÓN	143
8. CONCLUSIONES	151
9. BIBLIOGRAFÍA.....	153
10. ANEXO: IMÁGENES OFTALMOLÓGICAS DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO	170

A-ROP – Retinopatía del prematuro agresiva (por sus siglas en inglés, Retinopathy Of Prematurity)

AP-ROP – Retinopatía del prematuro agresiva y posterior (por sus siglas en inglés, Retinopathy Of Prematurity)

Anti-VEGF – Inhibidor de factor de crecimiento endotelial vascular (por sus siglas en inglés, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor)

ANOVA – Análisis de varianza

CHOP-ROP = Modelo predictivo del hospital infantil de Filadelfia (por sus siglas en inglés, Children's Hospital Of Philadelphia Retinopathy Of Prematurity)

CO-ROP = Modelo predictivo de Colorado para retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, COlorado Retinopathy Of Prematurity)

CPAP – Presión positiva continua de las vías aéreas superiores (por sus siglas en inglés, Continuous Positive Airway Pressure)

CRYO-ROP – Estudio multicéntrico de crioterapia en la retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, CRYOtherapy for Retinopathy Of Prematurity)

DAP – Ductus arterioso persistente

DBP – Displasia broncopulmonar

DD – Diámetro del disco óptico

DD/s – Diámetros de disco por semana

DE – Desviación estándar

EG – Edad gestacional

ERO – Especies reactivas de oxígeno

ETROP – Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, Early Treatment of Premature Retinopathy)

IC – Intervalo de confianza

ICROP – Clasificación Internacional de la retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, International Classification of Retinopathy Of Prematurity)

IDH – Índice de desarrollo humano

IGF-1 – Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (por sus siglas en inglés, Insulin-like Growth Factor 1)

OR – Odds Ratio

ORa – Odds Ratio ajustadas

ORc – Odds Ratio crudas

PN – Peso al nacer

RN – Recién nacido

ROC – Curva característica operativa del receptor (por sus siglas en inglés, Receiver Operating Characteristic)

ROP – Retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, Retinopathy Of Prematurity)

SPSS – Programa estadístico informático que originalmente se usaba únicamente en las investigaciones de las ciencias sociales y en las ciencias aplicadas (por sus siglas en inglés, Statistical Package for Social Sciences)

TMN – Tasa de mortalidad neonatal

VEGF – Factor de crecimiento endotelial vascular (por sus siglas en inglés, Vascular Endothelial Growth Factor)

WINROP – Sistema de predicción de riesgo para retinopatía del prematuro basado en ganancia de peso postnatal (por sus siglas en inglés, Weight IGF-1 Neonatal Retinopathy Of Prematurity)

Introducción: En España, tras la parálisis cerebral, la retinopatía del prematuro (ROP) sigue siendo una causa principal de ceguera infantil en neonatos prematuros. A pesar de los avances en técnicas de diagnóstico y tratamiento, existe la necesidad de modelos predictivos que ayuden a identificar de manera precoz a los recién nacidos de riesgo. Esta tesis surge con la intención de establecer un modelo que integre variables como el área avascular y la velocidad de vascularización, las cuales podrían servir como predictores precisos de la necesidad de tratamiento para ROP.

Metodología: El estudio se basa en un análisis retrospectivo de casos y controles realizado sobre 276 recién nacidos prematuros que participaron en el programa de cribado de ROP del Hospital San Cecilio de Granada entre 2002 y 2022. Se incluyeron en el análisis aquellos neonatos con un peso al nacer (PN) inferior a 1,500 g o una edad gestacional (EG) igual o inferior a 31 semanas, así como aquellos con PN entre 1,501 y 2,000 g y EG mayor a 32 semanas que requirieron oxígeno durante más de 72 horas o presentaron un curso clínico inestable. Se excluyeron casos con opacidad de medios, ROP en estadios avanzados (4 o 5), o tratamiento previo con anti-VEGF debido al tamaño limitado de la muestra. Los exámenes oftalmológicos fueron realizados por un oftalmólogo pediátrico utilizando oftalmoscopia binocular indirecta y se documentó la extensión del área avascular temporal (diámetros de disco óptico, DD) y la velocidad de vascularización (DD/semana). El análisis estadístico incluyó pruebas de comparación de variables categóricas y continuas, así como modelos de regresión logística multivariante para identificar los factores de riesgo más significativos.

Resultados: El modelo logístico multivariante que mejor explica la necesidad de tratamiento para la ROP ($R^2=63,1\%$) identifica tres factores de riesgo significativos: cada día adicional de ventilación mecánica ($OR=1,05$ [IC 95%, 1,02-1,09]; $P=0,001$); cada diámetro de disco de incremento en el área avascular ($OR=2,2$ [IC 95%, 1,7-2,9]; $P<0,001$); y una velocidad de vascularización inferior a 0,5 DD/semana ($OR=19,0$ [IC 95%, 6,5-55,5]; $P<0,001$). Se elaboran dos tablas que permiten calcular la probabilidad esperada de tratamiento para ROP en función de estos tres factores de riesgo.

Conclusión: Una mayor duración de la ventilación mecánica, una mayor extensión del área avascular en la retina temporal durante el primer examen binocular y una menor vascularización retiniana son fuertes indicadores de la necesidad de tratamiento para la ROP. Estos factores se han integrado en un modelo predictivo que requiere validación externa en otros centros para confirmar su aplicabilidad.

3.1. DEFINICIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP, por sus siglas en inglés) es una enfermedad que afecta el desarrollo de la vascularización de la retina inmadura en recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos de muy bajo peso al nacer y con menor edad gestacional. La patología fue descubierta por Dr. Stewart Clifford y descrita por Theodore Terry como fibroplasia retrolental en la década de 1940.[1] Esto es debido a que en estadios avanzados la enfermedad se caracteriza por un crecimiento de vasos sanguíneos hacia el vítreo. Es una de las pocas causas de discapacidad visual infantil potencialmente prevenibles. Muchos niños de gran prematuridad desarrollan algún grado de ROP; sin embargo, la mayoría no progresa más allá de una enfermedad leve autorresolutiva. Un pequeño porcentaje sí desarrolla una forma potencialmente grave, la cual puede ser detectada mediante exploraciones de retina. Si no se trata, esta forma grave puede derivar en ceguera o discapacidad visual.

3.2. FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de la vasculatura retiniana es especialmente sensible a las alteraciones de la angiogénesis y la homeostasis. A diferencia por ejemplo de la vasculatura cerebral que crece continuamente acompañando el desarrollo del cerebro, en el caso de la retina se debe establecer una red vascular nueva para un tejido preexistente y metabólicamente muy activo.

Antes de continuar, hay que destacar la importancia que han tenido los estudios en modelos animales de la ROP para investigar en detalle la angiogénesis retiniana tanto fisiológica como patológica y probar potenciales tratamientos. Aunque los modelos animales no replican completamente la retinopatía del prematuro en humanos, permiten el estudio de nuevas vías metabólicas y fármacos que inhiben la neovascularización patológica. Además, ofrecen la posibilidad de analizar de manera objetiva el impacto de diversos factores de riesgo, ya que la retina en los animales es más accesible para evaluaciones detalladas que en neonatos humanos.

3.2.1. VASCULARIZACIÓN NORMAL DE LA RETINA

Durante las primeras etapas de la gestación, la retina es avascular y depende de la vasculatura fetal. Inicialmente, una red transitoria comienza a formarse alrededor de la semana 6 de edad gestacional (EG) en la fisura óptica a partir de la arteria hialoidea central, extendiéndose por el vítreo hasta alcanzar el cristalino. Este sistema transitorio comienza a involucionar alrededor de la semana 13 de EG. De forma paralela, la vascularización definitiva de la retina se desarrolla a partir de dos redes vasculares principales: la circulación coroidea y la circulación retiniana. La circulación coroidea, que suministra nutrientes al epitelio pigmentario de la retina y a la retina externa, se completa alrededor de la semana 20 de EG. Por otro lado, la circulación retiniana, que irriga las capas internas de la retina y es crucial en la patogénesis de la ROP, comienza su desarrollo en torno a la semana 16 de EG, progresando de manera centrífuga

desde el disco óptico hacia la periferia. Debido a la posición lateralizada del nervio óptico hacia la región nasal, la vascularización de la retina nasal se completa aproximadamente en la semana 36 de EG, mientras que la retina temporal lo hace entorno a la semana 40 de EG.

El desarrollo de los vasos retinianos sigue dos mecanismos importantes: la vasculogénesis y la angiogénesis. La vasculogénesis ocurre principalmente durante la embriogénesis y consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de angioblastos derivados de la médula ósea.[2] A continuación, la angiogénesis toma el relevo, caracterizándose por la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes, impulsada principalmente por la hipoxia fisiológica del tejido.[3] Esta hipoxia relativa estimula la transcripción de genes angiogénicos, promoviendo la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la eritropoyetina proangiogénica (EPO).[4] La correcta interacción materno-fetal en el útero proporciona los factores y niveles de oxígeno necesarios para el crecimiento óptimo de la vasculatura retinal.[5]

3.2.2. VASCULARIZACIÓN PATOLÓGICA DE LA RETINA

La teoría de la angiogénesis patológica de la retinopatía del prematuro consta de dos fases:

FASE 1: OBLITERACIÓN VASCULAR. Al nacer, los prematuros pierden la influencia de los factores de crecimiento maternos y placentarios, exponiéndose al ambiente extrauterino de mayor tensión de oxígeno, es decir, desaparece la hipoxia fisiológica. Además, puede haber un aporte adicional de oxígeno por una patología respiratoria. Este cambio, junto con la posible administración de oxígeno suplementario debido a problemas respiratorios, inhibe la expresión de factores angiogénicos y promueve la disminución o interrupción del crecimiento de los vasos retinianos inmaduros, conduciendo a una degeneración microvascular.[6] Durante esta fase, los niveles de HIF-1 (factor inducible por hipoxia-1 por sus siglas en inglés, Hypoxia-Inducible Factor), VEGF, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y EPO disminuyen significativamente.[7]

FASE 2 O VASOPROLIFERATIVA. A pesar de la pérdida de vasos acontecida, la retina es cada vez más metabólicamente activa, por lo tanto, ante un avance vascular insuficiente, la retina afectada se vuelve gradualmente hipóxica en su zona periférica pero también en algunas áreas de la retina central.[7] Reaparece la necesidad de una perfusión adecuada y para garantizarla se expresan nuevamente factores de crecimiento, sobre todo VEGF. Sin embargo, si el hígado y otros órganos del prematuro no han madurado lo suficiente, no podrán sustituir algunos factores de crecimiento que eran maternos o placentarios.[8] Esto promueve un crecimiento de vasos sanguíneos anómalos en la unión de la retina avascular con la vascular. En lugar de perfundir áreas que lo necesitan, crecen de forma caótica incluso hacia el vítreo. Esta fase se suele producir alrededor de la 32-34 semana de EG aunque no siempre se respeta en los casos de prematuridad extrema o exposición a concentraciones muy elevadas de oxígeno.[9]

3.2.3. FLUJO SANGUÍNEO

El índice medio de velocidad de flujo sanguíneo ocular aumenta en 1,2 por cada kilogramo de incremento de peso y en 0,36 por cada semana adicional de edad postmenstrual.[10] Es decir, el flujo sanguíneo ocular aumenta con el crecimiento, pero sin asociación con la edad gestacional ni el peso al nacer.

En general, tanto el flujo sanguíneo coroideo como retiniano se autoregulan en un rango estrecho de presión de perfusión. Pero los niños prematuros carecen de un control autoregulador completo del flujo sanguíneo ocular y pueden experimentar aumentos en la oxigenación retiniana durante los aumentos de presión parcial de oxígeno en sangre.

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador que se produce en las células endoteliales. Cuando se forma en exceso, puede enmascarar los efectos de los vasoconstrictores que son necesarios para la autoregulación del flujo sanguíneo.[11] Las prostaglandinas se producen en niveles elevados durante el período perinatal debido a la actividad de la ciclooxigenasa y pueden aumentar la producción de ON.[12] La hipercapnia, común en prematuros, también interrumpe la regulación del flujo sanguíneo ocular y se ha asociado con la ROP.[13]

3.2.4. ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo, resultado de un desequilibrio en la generación y eliminación de especies reactivas de oxígeno (ERO), es clave en la fisiopatología de la ROP.[14] Las ERO, producidas principalmente en las mitocondrias y por los óxidos de nitrógeno, activan vías de señalización que pueden inducir apoptosis celular y retraso en el desarrollo vascular retiniana.[15,16]

En cuanto a la generación, la retina, debido a su alto consumo de oxígeno y exposición constante a la luz, es altamente susceptible al daño por ERO.[17] La hiperoxia, infecciones y la nutrición parenteral prolongada generan un aumento de sus niveles, siendo las fluctuaciones en la saturación de oxígeno particularmente dañinas.[18,19] La hiperoxia seguida de hipoxia puede activar óxidos de nitrógeno disfuncionales, contribuyendo al estrés oxidativo.[20]

En lo referente a la eliminación de las ERO, los prematuros tienen un déficit relativo en antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, como la superóxido dismutasa y la catalasa, y bajos niveles de vitamina E y ácido ascórbico.[18,21]

3.2.5. FACTORES DE CRECIMIENTO

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF). El VEGF es una familia de glicoproteínas crucial en la formación de nuevos vasos sanguíneos, incluyendo cinco miembros: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PLGF (factor de crecimiento placentario, por sus siglas en inglés, PLacental Growth Factor). VEGF-A, la isoforma más estudiada, regula la angiogénesis y la permeabilidad vascular.[22,23] En la retinopatía del prematuro (ROP), la expresión de VEGF es esencial en ambas fases de la enfermedad. Durante la hiperoxia en la fase inicial de ROP, los niveles de VEGF disminuyen, provocando obliteración vascular por apoptosis.[24] En la fase hipóxica, los niveles de VEGF aumentan, promoviendo la neovascularización patológica.[25]

ERITROPOYETINA (EPO). La EPO es una hormona glicoproteica regulada por el factor inducible por hipoxia, conocida principalmente por su implicación en la hematopoyesis. Además, EPO tiene funciones neuroprotectoras, antiapoptóticas, antioxidantes y angiogénicas. En la ROP, la EPO participa en la angiogénesis tanto fisiológica como patológica. Durante la fase vaso-obliterativa, niveles bajos de EPO pueden contribuir a la interrupción de la angiogénesis, mientras que niveles altos durante la fase vasoproliferativa pueden incrementar la neovascularización patológica.[26]

FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA-1 (IGF-1). El IGF-1 es una hormona polipeptídica crucial para el desarrollo fetal y es un factor permisivo necesario para la activación de VEGF y la supervivencia de las células endoteliales durante la angiogénesis.[27,28] La IGF-1 es sintetizada por la madre durante la gestación, pero sus niveles disminuyen tras el nacimiento, dependiendo entonces de la producción endógena del recién nacido. Esta síntesis, a su vez, está estrechamente vinculada con la ganancia de peso postnatal. En casos de crecimiento postnatal deficiente, los niveles reducidos de IGF-1 se asocian con un mayor riesgo de desarrollar ROP.[29,30]

3.3. CLASIFICACIÓN

En 1953, Reese y colaboradores introdujeron una clasificación para la fibroplasia retrolental.[31] Posteriormente, en 1984, se desarrolló la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP), con el objetivo de unificar criterios y facilitar estudios clínicos multicéntricos.[32] Esta clasificación permitió el primer estudio clínico multicéntrico sobre su tratamiento CRYO-ROP, que demostró que la ROP podía ser tratada con éxito, estableciendo la necesidad de un cribado mundial.

La ICROP se expandió en 1987 para incluir el desprendimiento de retina y fue revisada en 2005 para incorporar avances en cuidados neonatales, terapia con agentes inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), imagenología oftálmica, aprendizaje automático y cirugía vitreoretiniana pediátrica.[33,34] Recientemente, en octubre de 2021, se publicó la tercera revisión (ICROP3), que mantiene las definiciones clásicas de localización, estadio y extensión, añadiendo actualizaciones. Estas incluyen la definición de una zona II posterior, la muesca, la subcategorización del estadio 5, y el reconocimiento de un espectro de alteraciones vasculares que abarca desde normal hasta la enfermedad plus, así como la definición de ROP agresiva (A-ROP) para reemplazar la ROP agresiva-posterior (AP-ROP). El ICROP3 también aborda las novedades que repercuten en el ámbito de las técnicas de imagen y de la terapia anti-VEGF, como el reconocimiento de características clínicas de la regresión y reactivación postratamiento.

3.3.1. LOCALIZACIÓN

La ROP se caracteriza principalmente por la presencia de retina avascular. Por tanto, en la clasificación la localización se basa en la extensión de la vascularización retiniana normal o en la ubicación de la lesión de ROP. Para ello se han definido tres zonas concéntricas, centradas en el disco óptico, basándose en la extensión de la vascularización retiniana o la ubicación de la lesión de ROP. A continuación, se detalla esta clasificación:

- **Zona I:** Es la zona más interna, con el nervio óptico en su centro y un radio de dos veces la distancia entre el disco óptico y la fóvea. Para determinar la extensión temporal de la Zona I, se puede utilizar una lente de 28 dioptrías. Al colocar el borde nasal del disco óptico en el margen nasal del campo visual de la lente, el borde temporal del campo de visión corresponderá al límite de la zona I.
- **Zona II:** Se extiende de manera centrífuga desde el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal. Dentro de esta zona, se ha definido una subregión conocida como zona II posterior, la cual abarca dos diámetros de disco desde el borde de la zona I hacia la periferia y es de especial interés por tener el potencial de albergar retinopatía más severa.
- **Zona III:** Comprende la retina más periférica, en concreto desde el límite temporal de la zona II hasta la ora serrata temporal. Es la región donde la retina está más alejada del nervio óptico y donde se requiere una adecuada indentación para su exploración completa. Es más fácil localizar esta región si primero se examina la retina nasal. Si la retina nasal está completamente vascularizada, cualquier signo observado en la retina temporal estará en la zona III.

En la tercera revisión de la clasificación, se introdujo el término "muesca" para indicar una incursión de la lesión de la ROP en zonas más posteriores en comparación con el resto de la retinopatía. Se ha consensuado que en estos casos la retinopatía se clasifica según la zona más posterior, pero especificando "secundario a la muesca" (por ejemplo, "Zona I secundario a muesca").

3.3.2. ESTADIO

Una vez identificada la zona, el siguiente paso es determinar el nivel de ROP en la frontera entre la retina vascular y avascular. La retina del prematuro no está completamente vascularizada. Cuando no hay lesión de ROP presente, hay que usar el término "vascularización incompleta" y la zona en la que se inicia, por ejemplo, "vascularización incompleta en la zona II", en lugar de términos como "sin ROP" o "retina inmadura" (Figura 61 y 62). Cuando se desarrollan características vasculares agudas de ROP se utiliza el término estadio para describir la apariencia. Simplificando, el estadio representa varios niveles de evolución de la angiogénesis patológica con una neovascularización que ocurre típicamente en el borde de la retina vascularizada con la avascular, creciendo de manera desorganizada. Si hay más de un estadio de ROP en el mismo ojo, el ojo se clasifica por el estadio más severo.

- **Estadio 1:** Línea de demarcación. La neovascularización comienza como una línea fina, blanca y relativamente plana que se encuentra dentro del plano de la retina. Generalmente, es paralela a la ora serrata y puede estar asociada con una ramificación anómala de los vasos retinianos hacia la línea. Importante resaltar que la dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos periféricos en la frontera con la retina avascular por sí solas no son suficientes para el diagnóstico de la enfermedad en estadio 1.
- **Estadio 2:** Cresta. A medida que progresa la neovascularización, se produce una acumulación de vasos en la región afectada, generando una elevación o protrusión (Figura 65-67). Esa cresta puede variar en altura y su color puede oscilar entre blanco y rosado. Ocasionalmente, se pueden observar pequeños penachos de ese tejido neovascular en la superficie retiniana y detrás de la cresta, frecuentemente denominados "palomitas de maíz". Aunque es muestra de mayor actividad neovascular, no son suficientes para clasificar la retinopatía en estadio 3.
- **Estadio 3:** Proliferación fibrovascular extrarretiniana. A medida que avanza el proceso, la neovascularización se expande hacia el vítreo y hacia la parte posterior de la cresta, causando una apariencia deshilachada a medida que la proliferación se vuelve más extensa (Figura 68). La neovascularización extrarretiniana aparentemente plana puede ocurrir en ojos con enfermedad en zona I o zona II posterior, en ausencia de una cresta o línea de demarcación evidente, y también se considera enfermedad en estadio 3.
- **Estadio 4:** Desprendimiento parcial de la retina. El estadio 4 de ROP puede ser exudativo o traccional, ocurrir en ojos tratados o no tratados, y variar en apariencia dependiendo de los vectores traccionales y la presencia de exudación. Los signos que sugieren desprendimiento de retina incluyen la pérdida de detalles finos de la vasculatura coroidea o del epitelio pigmentario granular, una apariencia opaca en comparación con la retina adyacente adherida, o ambos. La ectopia macular y el enderezamiento de los vasos arcados indican tracción periférica. Los desprendimientos exudativos del estadio 4 ocurren más comúnmente dentro de los días posteriores al tratamiento con láser, típicamente convexos, a veces localizados y autolimitados. Los desprendimientos traccionales están asociados con la organización fibrovascular progresiva y la neblina vítrea y pueden estar asociados con hemorragia vítrea o subretiniana, o ambas.
 - **Estadio 4A:** Desprendimiento extrafoveal.
 - **Estadio 4B:** Desprendimiento foveal.

- **Estadio 5:** Desprendimiento total de la retina. La última actualización de la clasificación recomienda distinguir entre tres subtipos basados en la visibilidad del nervio óptico y la presencia de anomalías del segmento anterior:
 - **Estadio 5A:** El nervio óptico es visible en la oftalmoscopia, sugiriendo un desprendimiento de embudo abierto.
 - **Estadio 5B:** El nervio óptico no es visible debido a tejido fibrovascular retrolental o embudo cerrado.
 - **Estadio 5C:** Se asocian los hallazgos del Estadio 5B con anomalías del segmento anterior, como el desplazamiento anterior del cristalino, la cámara anterior poco profunda, adherencias iridocapsulares, y opacificación de la córnea central.

3.3.3. EXTENSIÓN

La extensión de la ROP se clasifica en segmentos de 30 grados que corresponden a los sectores horarios.

3.3.4. ENFERMEDAD PLUS Y PRE-PLUS

La enfermedad plus describe la dilatación venosa y tortuosidad arterial de los vasos del polo posterior. Se designa con un símbolo + junto al estadio de ROP, indicando una enfermedad grave con tendencia a progresar y la presencia de shunts vasculares intensos. Puede estar asociada con ingurgitación vascular del iris, rigidez vascular y opacidad vítrea. Tras la revisión de 2021, se recomienda determinar la existencia de enfermedad plus a partir de la tortuosidad en la zona I, en lugar de la cantidad de cuadrantes afectados.

La enfermedad pre-plus se caracteriza por alteraciones vasculares en el polo posterior que no son suficientes para clasificarse como enfermedad plus, pero que muestran una mayor tortuosidad arterial y dilatación venosa de lo normal (Figura 63 y 64).[35]

3.3.5. ROP AGRESIVA (A-ROP), ANTERIORMENTE REFERIDA COMO ROP AGRESIVA-POSTERIOR (AP-ROP)

La ROP agresiva, anteriormente conocida como ROP agresiva-posterior, “enfermedad rush” o “ROP fulminante”, es una forma severa y de rápida progresión, que clásicamente se consideraba que se localiza en las zonas I o II posteriores de la retina. Sin embargo, el comité de ICROP ha reconocido que esta condición puede presentarse más allá de la retina posterior y en prematuros más grandes, especialmente en regiones del mundo con recursos limitados. Debido a esto, en su última revisión, el se ha recomendado el uso del término A-ROP en lugar de AP-ROP, ya que las características diagnósticas clave son la rapidez de la enfermedad y la aparición de anomalías vasculares sin la progresión típica a través de los estadios de ROP, y no la ubicación de las mismas.

En las fases iniciales de la A-ROP, la retina puede mostrar anomalías capilares posteriores al borde original de la retina vascularizada, como shunts arteriovenosas que se asemejan a bucles vasculares dilatados alrededor de áreas de lesión vascular (Figura 70-A y B). En algunos casos extremos, puede haber una pérdida aparente de casi toda la retina vascularizada. Los vasos inicialmente pueden tener una apariencia delgada. Respecto a la neovascularización extrarretiniana, aunque puede ser como un estadio 3 clásico, pero frecuentemente, estos casos muestran una forma de neovascularización especial, plana y con una

imagen entrelazada tipo encaje, cuyo desarrollo no sigue los estadios clásicos de la ROP de estadio 3. Son difíciles de visualizar con un lente de 28 D y para ello se precisa usar mayor magnificación, como un lente de 20 D o angiografía con fluoresceína (Figura 71). En la A-ROP, la vascularización retiniana avanza únicamente hasta la zona I o la zona II posterior pero su evolución es rápida.[35]

3.3.6. REGRESIÓN

La regresión de la ROP se caracteriza por el adelgazamiento y blanqueamiento del tejido neovascular. Puede diferir según sea espontánea o inducida por un tratamiento. Los signos iniciales de regresión suelen ser vasculares y se presentan más rápidamente tras la terapia con anti-VEGF (1-3 días) en comparación con la fotocoagulación láser (7-14 días) o la regresión espontánea. Estos signos incluyen la disminución de la enfermedad plus, involución de la túnica vasculosa lentis, mejora en la dilatación pupilar, mayor claridad de los medios oculares, resolución de hemorragias intrarretinianas y vascularización de la retina avascular periférica. Esa vascularización puede ser incompleta dando lugar a la retina avascular persistente. Puede ocurrir tanto en la retina periférica como en la posterior y debe documentarse su localización y extensión. La retina avascular persistente es más frecuente y afecta a un área mayor después del tratamiento con anti-VEGF en comparación con la regresión espontánea.

3.3.7. REACTIVACIÓN

Los signos de reactivación incluyen desde la aparición de una nueva línea de demarcación autolimitada hasta una reactivación del estadio 3 con enfermedad plus. Ocurre más frecuentemente después del tratamiento con anti-VEGF que, tras la regresión espontánea, y raramente después de una fotocoagulación láser completa. Aunque puede variar según el tipo y la dosis del agente anti-VEGF y la administración de reinyecciones, se suele presentar entre las 37 y 60 semanas de edad postmenstrual.

3.4. FACTORES DE RIESGO

Muchos son los factores que se han estudiado en relación a ROP[36]:

A. Principales factores de riesgo:

1. Edad gestacional: está directamente relacionado con la prematuridad. En el estudio CRYO-ROP, por cada semana que aumentaba la edad gestacional, se reducía un 19% el riesgo de ROP que precisaba ser tratada.[37]
2. Peso al nacer: también está directamente relacionado con la prematuridad. En el estudio CRYO-ROP, por cada 100g que aumentaba el peso al nacer, se reducía un 27% el riesgo de ROP que precisaba ser tratada.[37]

Tanto la edad gestacional como el peso al nacer son factores de riesgo relacionados estrechamente con la prematuridad y aunque son los principales no son suficientes para el desarrollo de ROP.

3. Oxígeno: el oxígeno ha sido estudiado en multitud de sus formas aplicadas en la práctica, algunas de las más frecuentes son:
 - Oxígeno suplementario
 - Concentración oxígeno Se ha observado que a menor saturación de oxígeno disminuye el riesgo de ROP pero aumenta la mortalidad.[38] Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados en los últimos 70 años no se ha conseguido encontrar el rango ideal que evite la retinopatía del prematuro y no aumente ni la mortalidad ni la morbilidad sobre todo neurológica y respiratoria. Se recomienda mantener la saturación entre los valores 90-95% ya que son más seguro que 85-89%.[39] Algo importante también es el control riguroso de la oxigenoterapia para evitar las fluctuaciones de saturación.[40]
 - Duración de oxigenoterapia
 - Duración de ventilación mecánica
 - Presión positiva continua de las vías aéreas superiores (CPAP, por sus siglas en inglés): se usa en prematuros con dificultad respiratoria tanto como apoyo primario como tras la extubación endotraqueal de la ventilación mecánica. Un meta-análisis sugiere que no hay diferencias o la diferencia es pequeña a favor de la modalidad de mascarilla nasal respecto a las gafas nasales de padecer ROP severa.[41]

B. Factores maternos:

1. Trastornos hipertensivos del embarazo. Múltiples estudios han relacionado la eclampsia-preeclampsia tanto como un factor de riesgo como un factor de protección de ROP. Un meta-análisis basado en una cohorte de 45.082 individuos no encontró una clara asociación entre los trastornos hipertensivos maternos y ROP.[42] Esto posiblemente se deba a múltiples factores de confusión como medicación prenatal o tratamiento con oxígeno suplementario.
2. Diabetes Mellitus materna. Existen resultados contradictorios sobre la asociación entre diabetes mellitus materna y retinopatía del prematuro.
3. Medicación materna. Poco se ha estudiado al respecto. Y de lo que se ha estudiado, la asociación es controvertida. Aunque se precisarían más estudios con los diferentes tipos de medicamentos.
4. Edad materna. La asociación con ROP es contradictoria en los estudios hasta la fecha. No necesariamente a mayor edad, mayor riesgo.
5. Madre fumadora. También existen resultados contradictorios de la exposición tabáquica y la ROP de los hijos.

C. Factores prenatales y perinatales:

1. Reproducción asistida. La asociación con la ROP tiene resultados contradictorios. Los trabajos más recientes apoyan que no existe asociación.
2. Centros hospitalarios. Los niños nacidos fuera de los centros hospitalarios estudiados se han asociado a mayor riesgo de ROP.

3. Tipo de parto. Hay estudios que apoyan que la cesárea aumenta el riesgo de ROP[43], otros que el parto vaginal lo aumenta[43] y otros que no encuentran asociación[44]. Estos resultados contradictorios pueden ser debidos a factores de confusión como medicación usada durante el parto, criterios de indicación de cesárea, etc.
4. Rotura prematura de membranas. Las publicaciones aportan datos contradictorios en cuanto a la asociación entre la rotura prematura de membranas y el riesgo de ROP.
5. Corioamnionitis. Un metaanálisis reveló que la corioamnionitis se asociaba significativamente con la retinopatía del prematuro en los análisis univariantes, pero tras el análisis multivariante que corregían la edad gestacional no se encontró ninguna asociación.[45]

D. Factores del prematuro:

1. Raza. La gran mayoría de los estudios observaron un menor riesgo de padecer ROP en la raza negra respecto a la blanca. Y los asiáticos un mayor riesgo que la raza caucásica. [36]
2. Sexo. Los resultados son contradictorios. Algunos estudios como CRYO-ROP no encontraron una diferencia en la incidencia según el sexo pero otros sí observaron que el sexo masculino se considera factor de riesgo de ROP.[36]
3. Gestación múltiple. La gestación múltiple se ha asociado con un riesgo mayor de parto prematuro, un menor peso corporal y más morbilidades perinatales. Hay múltiples estudios que la han asociada a la incidencia de retinopatía del prematuro y también a la ROP que requiere tratamiento.[46] El prematuro de menor peso postnatal presenta mayor riesgo de ROP severa, si se asociaban otras complicaciones como bacteriemia, baja ganancia de peso postnatal (< 7 g/día) o > 4 días de oxígeno postnatal suplementario >4 días.[47]
4. Puntaje de Apgar. Aunque la baja puntuación de Apgar se ha relacionado con mayor riesgo de ROP, en los análisis de regresión multivariante la relación no fue significativa en la mayoría de los estudios. Hay que tener en cuenta que la puntuación de Apgar no predice el resultado neurológico neonatal individual y por sí sola no es diagnóstica de asfixia.

E. Tratamientos y comorbilidades:

1. Apnea. Los niños prematuros con apnea suelen requerir oxígeno suplementario y ventilación mecánica, ello les hace más propensos a desarrollar ROP. [48] Pero además, se ha observado que es un factor de riesgo independiente.[49]
2. Cafeína. Se utiliza como tratamiento o profilaxis de la apnea en el prematuro. Se ha asociado a la ROP tanto de forma positiva como negativa. Aunque en unos recientes metaanálisis se identificó que el de cafeína en los primeros 3 días de vida se asoció a menor riesgo de ROP.[50,51]
3. Síndrome de distrés respiratorio. Es un trastorno debido a una deficiencia de surfactante. Con este síndrome el neonato puede presentar hipoxia y requerir ventilación mecánica y oxigenoterapia, ambos asociados a una mayor incidencia de ROP. Po lo que no es de extrañar que el síndrome de distrés respiratorio se asocie a un mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro.[52]

4. Surfactante. Muchos de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio precisarán surfactante. Algunos de los estudios que investigaron la relación entre el surfactante y ROP encontraron que es un factor de riesgo independiente.
5. Soporte respiratorio. La ventilación mecánica prolongada, frecuentemente definida como aquella que precisa ventilación más de 7 días, se encuentra entre los factores de riesgo más frecuentemente identificados para la ROP.[36,53] La necesidad de CPAP también aumenta el riesgo de ROP.[54]
6. Displasia broncopulmonar (DBP). Es una enfermedad pulmonar crónica que afecta a recién nacidos prematuros y su definición ha ido cambiando desde la primera descripción presentada por Northway et al [55] en 1967. Actualmente, incluye a los prematuros que precisaron tratamiento con oxígeno suplementario o apoyo respiratorio a las 36 semanas de edad postmenstrual. Se ha asociado a asociado mayor riesgo de la retinopatía del prematuro.[56,57]
7. Corticoesteroides. Se emplea para prevenir o tratar la DBP. Aunque debido a sus efectos adversos su uso sea controvertido, sigue siendo un tratamiento habitual en los recién nacidos pretérmino. El tratamiento con esteroides es un factor de riesgo independiente para cualquier estadio de la retinopatía del prematuro después de controlar los factores de confusión.[58]
8. Anemia. La anemia de prematuro es especialmente pronunciada debido a la alteración de la eritropoyesis por la producción inadecuada de eritropoyetina. La eritropoyetina es un importante factor proangiogénico y ha sido asociada a la estabilidad vascular en la retina de los ratones.[59] Por ello, ha sido habitual que tanto la anemia como el déficit de eritropoyetina se haya considerado como un factor de riesgo de ROP. Sin embargo, los estudios hasta ahora han obtenido resultados inconsistentes. Posiblemente debido a las diferencias en la gravedad, el tiempo y la duración de la anemia, el protocolo de tratamiento y el grado de prematuridad.[36]
9. Transfusión de glóbulos rojos. La transfusión es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP especialmente en niños de bajo peso al nacer.[60,61]
10. Ductus arterioso persistente. El *ductus* arterioso es una estructura vascular fetal que comunica la aorta descendente con la arteria pulmonar principal. La persistencia del *ductus* arterioso más allá del tercer día tras el nacimiento o *ductus* arterioso persistente (DAP) se asocia a un aumento de morbilidad dado que puede comprometer la perfusión de órganos vitales y aumentar el flujo sanguíneo a nivel pulmonar y secundariamente, incrementar probablemente el riesgo de displasia broncopulmonar. La presencia de DAP es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer en prematuros. El *ductus* se puede demostrar mediante manifestaciones clínicas, ecográficas o biomarcadores séricos. Sigue siendo complejo definir un DAP hemodinámicamente significativo, es decir, aquel que puede ocasionar secuelas, ya que los métodos diagnósticos tienen un bajo valor predictivo. [62]
11. Grado de hemorragia cerebral: [63]
12. Número de transfusiones sanguíneas: La influencia en la ROP no está clara. Hay estudios que no muestran un impacto significativo en la ROP.[64–66] Otros en cambio, asocian tanto las transfusiones precoces como el mayor número de ellas a un riesgo mayor de ROP que precisa tratamiento.[61,67–70] Esto podría estar explicado por una capacidad protectora de la hemoglobina fetal frente a la adulta y, por tanto, que una menor cantidad de transfusiones protegería frente a la ROP.[71]
13. Sepsis. El síndrome de respuesta inflamatoria fetal puede presentar diferentes causas y una de ellas es la sepsis.[72] Fisiopatológicamente, en estas situaciones se producen cambios vasculares y estrés oxidativo. La sepsis neonatal está relacionada con cualquier estadio de ROP.[73]

3.5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El estudio CRYO-ROP en la década de los 80 analizó 4099 neonatos con peso al nacer <1251 g.[37] De estos, el 65,8% desarrolló ROP en algún grado, el 17,8% ROP preumbral y el 6,0% ROP umbral. Dependiendo del estado de vascularización retiniano, se puede concluir que el 32,8% de los ojos con vascularización incompleta en la zona I desarrollaron ROP umbral, en comparación con el 9,3% en la zona II. La zona I está asociada con un riesgo 8 veces mayor de un resultado desfavorable en comparación con la zona II. La enfermedad "plus" en la zona II y estadio 3 tiene un 62% de probabilidad de un resultado macular desfavorable, frente al 3% en misma zona y estadio pero sin "plus". Por ello, la ubicación de la enfermedad (zona), la presencia de enfermedad "plus", el estadio de la ROP, la extensión circunferencial y la velocidad de progresión son indicadores pronósticos.

Los resultados estructurales o anatómicos desfavorables se dan en el 3% de los niños menores de 1.251g, y todos ellos presentaron ROP severa. Concretamente, el 62,5% de los ojos con ROP en zona I y el 44,2% de los ojos con ROP en zona II con enfermedad en estadio 3+ que involucraba más de seis sectores de 30° tuvieron resultados desfavorables. No se observaron resultados desfavorables en ojos con menos de siete sectores de ROP en estadio 3+ en zona II.

Desde el punto de vista funcional, la agudeza visual gravemente disminuida (0,1 o peor) se da en el 5% de los ojos y se correlaciona fuertemente con la gravedad de la ROP. La agudeza visual corregida de 0,1 o peor se encontraba en casi el 70% de los ojos con ROP en zona I, el 7% en zona II y tan solo el 1,8% en zona III. Casi el 80% de los prematuros presentaban hipermetropía por lo general baja. La miopía se encontró en el 16% de los ojos, 5% con más de -3,75 D. Los ojos con ROP más severa manifestaban una mayor incidencia de miopía magna.[74]

En general, la retinopatía del prematuro es una patología cuya aparición y progresión son altamente predecibles, estando más influenciadas por la edad posmenstrual que por la edad posnatal.[75] El cribado de la ROP y el tratamiento no suele ser necesario antes de las 31 semanas de edad postmenstrual.[76] En concreto en los países con ingresos altos, la edad media para el inicio del tratamiento es de 35 semanas, con un el rango para el inicio de tratamiento varía entre 30,6 y 42,1 semanas, siendo la media de 35 semanas de edad postmenstrual.[77]

3.6. EPIDEMIOLOGÍA

3.6.1. PREVALENCIA GLOBAL

A nivel mundial, la prevalencia de cualquier forma de ROP entre los prematuros se estima en 32% y la ROP grave en 7,5%. La edad gestacional influye significativamente, para menores de 28 SEG la prevalencia es del 61,9%, en niños con una EG hasta 32 semanas es del 36,5% y para aquellos con más de 32 semanas del 27,4%. La forma grave de ROP que afecta al 21,8%, 10,2% y 5,6% de estos grupos de edad, respectivamente.[78]

Aunque existe cierta controversia, durante varias décadas, desde 1985 hasta 2021, la prevalencia no ha mostrado una tendencia definida a la baja, ni en los casos generales de ROP ni en las formas graves de la enfermedad. No obstante, al desglosar los datos por edad gestacional, se observa un patrón más complejo. En los niños extremadamente prematuros (≤ 28 semanas), la prevalencia de ROP grave aumentó del 19,0% en el período 1985-1999 al 25,4% en 2011-2021. Este aumento puede estar relacionado con los avances tecnológicos y los cuidados neonatales que permiten la supervivencia de estos prematuros más susceptibles de desarrollar ROP. Afortunadamente, en recién nacidos con una EG de hasta 32 semanas, la prevalencia de ROP grave disminuyó de 10.5% a 8.6% durante los mismos períodos de tiempo, lo que sugiere mejoras en los cuidados preventivos y/o terapéuticos. Por otro lado, en los más maduros, se observó un ligero aumento en la prevalencia de ROP grave, del 6,1% al 7,0%.

La prevalencia es mayor en los países con altas tasas de mortalidad neonatal (≥ 15 por cada 1000 nacidos vivos) y en los países de ingresos medios-bajos. Excepto en los bebés más prematuros (≤ 28 semanas), donde los países de ingresos medios-altos presentan una prevalencia más alta de cualquier tipo de ROP. Pese a ello, la ROP grave en ese rango de edad sigue siendo más común en los países de ingresos medios-bajos.

Según el metaanálisis de Modrzejewska et al. publicado en 2023, en Europa la prevalencia de ROP es del 29,6 % de los sujetos incluidos en cribado y de ROP grave es 8,3 %.[79] Es difícil conocer los datos epidemiológicos relativos a ROP de forma general en Europa dado que tampoco hay unos criterios de cribado uniformes entre todos los países, los períodos analizados en los estudios difieren y además, puede haber otros factores como protocolos de diagnóstico o de tratamiento que pueden variar entre diferentes lugares y a lo largo del tiempo y por tanto, es difícil unificar e interpretar los datos (Tabla 1). Algunos países muestran aumentos en la incidencia y necesidad de tratamiento a lo largo del tiempo, mientras que otros han observado una disminución.

Tabla 1: Resumen de los datos epidemiológicos de ROP de algunos de los países europeos.[79]

	Portugal	Francia	Italia	Suecia	Inglaterra	Alemania
ROP (%)	24-64	28	25-38%	32	¿?	¿?
ROP tratada (%)	6	¿?	6	6	3-14	1-7
Período	2008-2020	2009-2015	2015-2020	2007-2017	2009-2015	2001-2018
Criterios de cribado	EG ≤ 32 semanas o PN ≤ 1500 g	EG ≤ 30 semanas o PN ≤ 1500 g	EG ≤ 30 semanas o PN ≤ 1500 g	EG < 31 semanas	EG < 32 semanas o PN < 1501 g	EG < 32 semanas o PN ≤ 1500 g Nueva guía: EG $< 31 + 0$

EG = edad gestacional; PN = peso al nacer

3.6.2. PREVALENCIA EN ESPAÑA

En España, no existe una base de datos nacional sobre la ROP, ni se dispone de estudios que examinen de manera integral y exhaustiva la realidad de esta patología a nivel nacional. En la muestra de Pérez-Mañuzuri la incidencia de ROP ha sido decreciente a lo largo de las dos primeras décadas del siglo XXI.[80] Y García-Serrano et al. observaron una disminución de la incidencia de ROP a partir de 2009 asociada a mejoras en la práctica clínica.[81] (Tabla 2)

Tabla 2: Epidemiología de la ROP en estudios de población española en las últimas décadas.

	González [82]	Olea Vallejo [83]	Montañez [84]	Párraga [85]	Grunauer [86]	Rodríguez - Hurtado [87]	Martín Begué [88]	García - Serrano [81]	Pérez-Muñizuri [80]	Hernández [89]	González Viejo [90]	Darlow [91]	de Las Rivas Ramírez [92]	Cabañas Poy [93]
Período	1991-1993	1991-1995	1992-2003	1993	1995-2003	1995-2003	1999-2000	2000-2012	2001-2008	2004	2006-2009	2007-2013	2015-2018	2017-2018
Población estudiada	N=135 Hospital Infantil «12 de Octubre» (Madrid)	N=137 Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca)	N=446 Hospital Universitario Son Dureta (Palma de Mallorca)	N=20 Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)	N=324 Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)	N=303 Hospital Virgen de las Nieves (Granada)	N=178 Hospital Vall d'Hebron. (Barcelona)	N=351 Hospital Universitario San Cecilio (Granada)	N=882 Hospital Clínico Universitario de Santiago	N=115 Región de Murcia	N=131 Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)	N=5440 España - Red Internacional para la Evaluación de Resultados (iNeo) de los recién nacidos	N=452 Hospital Regional Universitario de Málaga	N=90 Hospital Vall d'Hebron. (Barcelona)
ROP (%)	32,6	26,2	33,2	70,0	22,8	13,2	29,2	43,6	0-40,74	32,1	32,1	¿?	44,7	41,1
ROP tratada (% de la muestra del estudio)	7	9,1	5,6	0,0	3,1	2,9	5,6	9,68	¿?	15,6	¿?	13,3	14,6	10
Criterios de inclusión	≤ 32 de semanas de EG, ≤ 1.500 g PN	≤ 1.500 g de PN o los que precisaron oxígeno o terapia con intubación	≤ 1.500 g de PN o los que precisaron oxígeno o terapia con intubación	≤ 30 de semanas de EG, ≤ 1.500 g PN	≤ 32 de semanas de EG	≤ 32 de semanas de EG, ≤ 1.500 g PN y factores de riesgo o a criterio del pediatra.	≤ 1.500 g de PN	≤ 30 de semanas de EG o ≤ 1.500 g PN	<1.500 g de peso al nacer y/o <32 semanas de gestación	≤ 32 de semanas de EG, ≤ 1.500 g de PN y factores de riesgo o a criterio del pediatra.	≤ 31 semanas EG y/o ≤ 1.500 g de peso y/o suplemento significativo de oxígeno	≤ 1.500 g PN, 24-27 semanas de EG	PN ≤ 1.500 g y/o EG < 32 semanas, o PC entre 1.501 y 2.000 g y/o EG ≥ 32 semanas con suministro de oxígeno > 72 h o evolución clínica inestable	≤ 31 semanas EG; un peso al nacer < 1251 g; nutrición parental total con ácidos grasos omega-3 desde el nacimiento seguida de alimentación con leche materna

EG = edad gestacional; PN = peso al nacer

3.6.3. IMPACTO FUNCIONAL

La ROP es una causa significativa de discapacidad visual en prematuros, especialmente en áreas con pocos recursos. Se estima que es la causa de que entre unos 20.000 y 32.000 prematuros a nivel mundial y de forma anual padezcan una discapacidad visual severa, y la incidencia está aumentando en China, sureste asiático, América Latina y algunas regiones de Europa del este.[94] A pesar de la disponibilidad de métodos eficaces para la detección y tratamiento de la ROP, sigue habiendo casos de discapacidad severa incluso en países de elevados recursos. En esos países más desarrollados, nacen alrededor de 1.200.000 niños prematuros cada año, de los cuales 150.000 se estima que están en riesgo de desarrollar ROP, y aproximadamente 1.700 podrían sufrir discapacidad visual severa, lo que equivale a 1 de cada 90-100 recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación. Aunque estudios como el SWEDROP realizado en Suecia, un país con una buena base de datos de sujetos sometidos a cribado de ROP, indican que la prevalencia de discapacidad visual severa es de 1 de 1.000 recién nacidos prematuros < 32 semanas de EG.[95] A pesar de una buena tasa de supervivencia de los prematuros, alta incidencia de ROP y alta prevalencia de múltiples problemas visuales, parece que las estimaciones de las encuestas globales sobreestiman los entornos de recursos más altos. Eso sí, las cifras serían mayores si considerásemos también otras causas de discapacidad visual secundarias a la prematuridad como lesiones cerebrales graves.

3.7. PROTOCOLOS DE CRIBADO

A partir de la confirmación de la efectividad del tratamiento para las formas graves de retinopatía del prematuro por el "Estudio multicéntrico de crioterapia para la ROP" en 1988, se ha concluido que es fundamental realizar un examen de fondo de ojo en los niños en riesgo de desarrollar la patología.[96] Esto permite identificar la afección en sus primeras etapas y administrar el tratamiento a tiempo. El cribado ha mostrado beneficios significativos, no solo en la mejora de la calidad de vida, sino también en términos de costo-efectividad y optimización de recursos sanitarios.[97]

Las sociedades científicas de muchos países han creado protocolos de detección que varían entre ellos, basados en estudios previos sobre la incidencia y los factores de riesgo en sus respectivas poblaciones. La mayoría de las guías usan la EG y el peso al nacer (PN) como criterios de inclusión en sus programas de cribado de ROP, dado que son los factores de riesgo principales más conocidos.

3.7.1. ESPAÑA

En España, se aplica un protocolo desarrollado por un equipo de especialistas en ROP, que fue actualizado por última vez en 2013. La Sociedad Española de Oftalmología difundió un documento consensado por 18 hospitales, el cual especifica el protocolo de cribado y seguimiento.[98] Aunque como en el propio protocolo indica, cada hospital debe establecer un protocolo de cribado por escrito, consensado entre neonatólogos y oftalmólogos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Recién nacidos (RN) con PN $\leq$ 1500 g y/o EG < 32 semanas.
- RN con PN entre 1501-2000 g y/o EG $\geq$ 32 semanas que requirieron oxígeno por más de 72 horas o que tuvieron un curso clínico inestable, determinado por el neonatólogo.

Se consideran factores de riesgo:

- Prenatales: edad materna, fecundación in vitro, preeclampsia, diabetes gestacional, corioamnionitis, embarazo gemelar, retraso de crecimiento intrauterino, síndrome de transfusión feto-fetal, y ablación intrauterina de comunicaciones arteriovenosas.
- Factores al nacimiento: parto por cesárea, escasa puntuación Apgar al minuto 1 y 5, enfermedad de membrana hialina, y muerte de uno de los gemelos.
- Factores posnatales: escasa ganancia ponderal postnatal, ventilación asistida prolongada, administración de oxígeno mediante CPAP o gafas nasales, apnea, sepsis, persistencia del ductus arterioso, transfusiones sanguíneas, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hemorragia intraventricular de grado III-IV, derivación cerebral, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, intervenciones quirúrgicas concurrentes y administración de fármacos como cafeína, indometacina, surfactante y corticoides antenatales.

PRIMERA EXPLORACIÓN:

Se recomienda utilizar la edad posmenstrual para programar las exploraciones, ya que correlaciona mejor con el inicio de ROP grave. El calendario recomendado se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Calendario de la primera exploración.

Edad gestacional (semanas)	Edad examen inicial (semanas)	
	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

*Aunque la ROP generalmente no se manifiesta antes de la semana 30 de edad posmenstrual, algunos autores han identificado formas "rush" a las 3 semanas de vida, aunque el tratamiento no fue necesario hasta la semana 13. En tales casos, podría ser beneficioso realizar la primera exploración de manera más temprana, especialmente en prematuros con bajo peso para su edad gestacional. Además, es importante considerar otros factores clínicos, como la discontinuación del oxígeno suplementario.

FRECUENCIA DE LAS EXPLORACIONES:

- Cada semana o menos: Zona I estadio 1 o 2, Zona II estadio 3, o cualquier enfermedad con signos plus.
- Cada 1-2 semanas: Zona I sin ROP con stop vascular (de forma semanal si no tiene o se retira la intubación orotraqueal y cada 2 semanas si permanece con la intubación), Zona II estadio 2, regresión en Zona I.
- Cada 2 semanas: Zona II estadio 1, regresión en Zona II.
- Cada 2-3 semanas: Zona II sin ROP pero con stop vascular, Zona III estadio 2 o 3, regresión en Zona III.

FINALIZACIONES DE LAS EXPLORACIONES DEL CRIBADO:

- La vascularización retiniana está completa.
- Edad posmenstrual > 45 semanas sin enfermedad preumbral (estadio 2 o 3, en zona II o III, sin enfermedad plus).
- Edad posmenstrual > 36 semanas con vascularización en Zona III sin signos previos de ROP, con al menos 2 exploraciones de fondo de ojo.
- Regresión segura de ROP. Salvo riesgo de recaídas en las siguientes situaciones intervenciones quirúrgicas, anestesiás generales para exploraciones o empeoramiento del estado general.

3.7.2. OTROS PAÍSES

Actualmente, las pautas de cribado difieren significativamente no solo entre los países desarrollados, sino incluso entre los europeos. No es fácil unificarlos por múltiples diferencias como los sistemas sanitarios, los cuidados neonatales y diferencias genéticas (Tabla 4). Una forma de minimizar los sesgos a la hora de comparar países es agruparlos según el Índice del Desarrollo Humano (IDH) y la Tasa de Mortalidad Neonatal (TMN). El IDH proporciona una visión general del nivel de desarrollo de un país dado que incluye factores socioeconómicos y la TMN se enfoca específicamente en la salud neonatal. Dado que España tiene un IDH de 0,911 y una TMN de 1,72 por 1000 nacidos vivos, debería ser comparada a países con un desarrollo humano muy alto (> 0,902) y una tasa de mortalidad neonatal baja (< 5 por 1.000 nacidos vivos).[99,100]

En numerosos países menos desarrollados, se observa que los prematuros más grandes y maduros están desarrollando ROP y por tanto los criterios de cribado se adaptan a esa realidad. Esta situación es indicativa de las diferencias regionales en los cuidados neonatales y del uso continuado y no controlado de oxígeno suplementario para prematuros en países como India. Este fenómeno se asemeja a la "primera epidemia" de ROP ocurrida en las décadas de 1940 y 1950.[101]

Tabla 4. Criterios de inclusión en cribado de retinopatía del prematuro en diferentes países.[79,99,100,102,103]

País	Criterios básicos de cribado	Criterios extendidos de cribado	Índice del Desarrollo Humano de las Naciones Unidas	Tasa de mortalidad neonatal (por 1000 nacidos vivos)
Suecia	EG < 31		0,952	1,39
Alemania	EG < 31 + 0	Ante factores de riesgo: oxigenoterapia más de 5 días, enterocolitis necrotizante grave, displasia broncopulmonar, sepsis o anemia que precise de transfusión.	0,950	2,21
Ingllaterra	EG < 32 semanas o PN < 1501 g	EG < 31 semanas o PN < 1251 g	0,940	2,73
Canadá	EG ≤ 31 semanas o PN ≤ 1251 g	PN 1251-2000 g con un curso clínico inestable.	0,935	3,33
Estados Unidos, Francia, Italia	EG ≤ 30 semanas o PN ≤ 1500 g	PN 1500-2000 g o una EG > 30 semanas que el pediatra considere que corren riesgo de presentar ROP (hipotensión que precisó de soporte inotrópico, oxígeno suplementario durante varios días u oxigenoterapia sin monitorización de la saturación).	0,927; 0,910; 0,906	3,17; 2,54; 1,57
Portugal	EG ≤ 32 semanas o PN ≤ 1500 g	o PN < 2000 g y exposición prolongada al oxígeno, o prematuros con enfermedad grave o sometidos a una cirugía mayor.	0,874	1,62
China (Shanghai) [104]	EG ≤ 34 semanas o PN ≤ 2000 g	Ventilación mecánica mas de una semana u oxígeno suplementario durante 30 días. Sin consenso nacional.	0,788	3,0
Venezuela [105]	EG < 35 semanas o PN < 1750 g		0,699	15,0
India[106]	EG < 34 semanas o PN < 2000 g		0,644	18,1
Kenia[107]	EG ≤ 32 semanas o PN ≤ 1500 g	Oxigenoterapia alta o prolongada, sepsis o déficit de aumento de peso. Directrices introducidas en 2018.	0,601	20,4

EG = edad gestacional; PN = peso al nacer

3.7.3. ALGORITMOS DE CRIBADO

Los programas de cribado detectan la mayoría de los casos de retinopatía susceptible de tratamiento, pero para ello se precisa un gran número de exploraciones. Con el objetivo de aumentar la eficacia del cribado, se han desarrollado diferentes algoritmos predictivos. Además de EG y PN, utilizan otras variables como la ganancia de peso postnatal, los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina-1, los niveles de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-1 3, raza, género, número de transfusiones, sepsis, hallazgos fundoscópicos, edad al diagnóstico de ROP, etc. (Tabla 5) Estos algoritmos se basan en análisis de regresión logística multivariante y necesitan de una validación interna y externa. Por definición, tienen una sensibilidad del 100% cuando se aplican a la población en la que fueron

desarrollados. Sin embargo, aplicados a otras poblaciones muestran un rendimiento variable. En la revisión sistemática de 2016 publicada por la Academia Americana de Oftalmología se desaconsejó su uso generalizado sin validación previa en la población deseada.[108] Entre todos ellos el algoritmo G-ROP parece especialmente prometedor, con una sensibilidad del 100 % en estudios de validación realizados en América del Norte, el Reino Unido e Italia.[109–112] Aunque en España, el único algoritmo de detección estudiado para su validación ha sido el WINROP que incluyó en su muestra pacientes del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Mostró una sensibilidad moderada del 62% y una especificidad del 74%.[113]

Tabla 5. Principales algoritmos de predicción de retinopatía del prematuro y sus variables.

ALGORITMO	VARIABLES
Safety index model [114]	EG, PN, días de oxigenoterapia
Utrecht model [115]	EG, PN, transfusiones sanguíneas
WINROP1 [116]	Edad postmenstrual, PN, ganancia ponderal, nivel IGF-1
WINROP2 [117]	Edad postmenstrual, PN, ganancia ponderal
UHC model [118]	EG, PN, raza, género, parto múltiple
Denmark model [119]	EG, PN
PINT model [120]	EG, PN, ganancia ponderal
CHOP-ROP [121]	EG, PN, ganancia ponderal
ROP score [122]	EG, PN, ganancia ponderal, transfusiones sanguíneas, oxigenoterapia con ventilación mecánica
NEDROP [123]	EG, PN y oxigenoterapia, enterocolitis necrotizante, sepsis, corticoides postnatales o cardiopatía
UK model [124]	EG, PN, ganancia ponderal, raza materna
e-ROP study [125]	EG, ganancia ponderal, soporte respiratorio y características fundoscópicas (grado, zona, enfermedad pre-plus/plus, hemorragias)
Malaysia model [126]	EG, PN, SDR, hemorragia intraventricular
CO-ROP model [127]	EG, PN, ganancia ponderal
University of Utah model [128]	EG, PN, cirugía, profilaxis materna con Magnesio
STEP-ROP model [129]	EG, PN, SDR, raza, gestación múltiple
G-ROP [109]	EG, PN, ganancia ponderal
OMA-ROP [130]	EG, PN, ganancia ponderal
DIGIROP-Birth [131]	EG, PN, género
DIGIROP-Screen [132]	EG, PN, género, edad postnatal al diagnóstico de ROP

EG = edad gestacional; **PN** = peso al nacer; **IGF-1** = factor de crecimiento similar a la insulina-1; **SDR** = síndrome de distrés respiratorio; **WINROP** = Sistema de predicción de riesgo para retinopatía del prematuro basado en ganancia de peso postnatal (por sus siglas en inglés, Weight IGF-1 Neonatal Retinopathy Of Prematurity); **UHC** = Modelo predictivo de retinopatía del prematuro del Hospital Universitario de Cincinnati (por sus siglas en inglés, University Hospital of Cincinnati); **PINT** = Modelo predictivo de retinopatía del prematuro basado en el aumento de peso posnatal (por sus siglas en inglés, Premature Infants in Need of Transfusion study); **CHOP-ROP** = Modelo predictivo del hospital infantil de Filadelfia (por sus siglas en inglés, Children's Hospital Of Philadelphia Retinopathy Of Prematurity); **ROP** = Retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, Retinopathy Of Prematurity); **NEDROP** = Sistema de detección de retinopatía del prematuro del norte de Europa (por sus siglas en inglés, Retinopathy Of Prematurity screening system in the NEtherlanDs); **UK** = Reino Unido (por sus siglas en inglés, United Kingdom); **e-ROP** = Estudio de retinopatía del prematuro basado en telemedicina (por sus siglas en inglés, Evaluating acute-phase Retinopathy Of Prematurity); **CO-ROP** = Modelo predictivo de Colorado para retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, COlorado Retinopathy Of Prematurity); **STEP-ROP** = Modelo basado en el estudio STEP para retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, Screening Tool for Early Postnatal prediction of Retinopathy Of Prematurity); **G-ROP** = Modelo predictivo (por sus siglas en inglés, postnatal Growth and Retinopathy Of Prematurity); **OMA-ROP** = Modelo predictivo de retinopatía del prematuro de Omaha (por sus siglas en inglés, OMAha Retinopathy of Prematurity); **DIGIROP** = Modelo digital de predicción de retinopatía del prematuro (por sus siglas en inglés, DIGItal Retinopathy Of Prematurity)

3.8. TRATAMIENTOS

Afortunadamente, al menos el 70% de las retinopatías regresan de forma espontánea.[133,134] Hasta el 100% de los pacientes con estadio I de ROP regresa de forma espontánea, el 95.3% con estadio II pero el 22.7% de los estadios III. Si tan solo nos referimos a las zonas, sin tener en consideración el estadio de ROP, el 100% de los pacientes con ROP en zona III regresan de forma espontánea, el 85,8% en la zona II y el 42,9% en la zona I. Respecto a la enfermedad plus, 5,9% remitió espontáneamente y ninguno de los casos con AP-ROP.[135]

3.8.1. CRITERIOS DE TRATAMIENTO

Por todo ello, no todos los pacientes diagnosticados de ROP son tratados. Solo aquellos que cumplen los siguientes criterios:[98]

- Enfermedad umbral: 5h contiguas u 8h totales de estadio 3 plus.
- Enfermedad preumbral tipo 1 (ETROP)[136]:
 - Zona I: cualquier estadio de enfermedad plus o sin plus estadio 3 (Figura 69).
 - Zona II: estadio 2+ y 3+
- Retinopatía del prematuro agresiva (A-ROP)

3.8.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO

ZONA I Y ZONA II POSTERIOR: Deben ser manejadas con una inyección intravítrea de agentes anti-VEGF, los cuales han mostrado ser tanto seguros como efectivos en el tratamiento de esta patología. No se debe administrar terapia anti-VEGF en presencia de signos de infección en la región periocular.

ZONA II ANTERIOR: Debe realizarse mediante fotocoagulación transpupilar con láser, asegurando la ablación casi completa de la retina que permanece avascular. Aunque la crioterapia fue el tratamiento estándar gracias al estudio CRYO-ROP, posteriormente, en el ensayo ETROP, se demostró la superioridad del láser que es el de elección en los casos de zona II que no sea posterior.[136] Los agentes anti-VEGF están asociados a una menor incidencia de miopía severa en comparación con el tratamiento láser pero se requiere un seguimiento más frecuente y presenta una mayor probabilidad de retratamiento.[137,138]

3.8.2.1. CRIOTERAPIA

La crioterapia consiste en destruir la retina avascular periférica mediante la aplicación de temperaturas extremadamente bajas. Fue el primer tratamiento disponible para la retinopatía del prematuro en su etapa umbral gracias al ensayo CRYO-ROP.[96] Años más tarde, se observó que la fotocoagulación con láser obtenía unos resultados similares o incluso superiores a los de la crioterapia, pero con menos dolor e inflamación postoperatoria, mejorando la agudeza visual y reduciendo la presencia de errores refractivos.[139–142]

Actualmente, su uso se reserva para situaciones específicas como:[98]

- Midriasis inadecuada u opacidades que dificultan la aplicación del láser.
- Tratamiento complementario al láser como en casos donde persista la neovascularización tras la panfotocoagulación.
- Situaciones de urgencia en ROP agresiva, cuando se necesite una intervención inmediata y no se cuenta con un equipo láser disponible.

3.8.2.2. FOTOCOAGULACIÓN LÁSER

El tratamiento con láser para la ROP en la etapa umbral previene la progresión de la enfermedad en aproximadamente el 90% de los casos, siendo la opción terapéutica de elección en la actualidad.[139,140] Sin embargo, dependiendo de la experiencia del oftalmólogo, aproximadamente un 10% de los pacientes tratados requieren una reintervención.[143] Por ello, a los 3-7 días del tratamiento se recomienda una exploración fundoscópica para valorar la necesidad de retratamiento.[103]

El ensayo clínico Early Treatment of Premature Retinopathy (ETROP), publicado en 2003, estableció las directrices actuales de tratamiento.[144] Inicialmente, la terapia láser se realizaba con láser de argón, pero posteriormente fue reemplazado por láser de diodo (532 nm). Las complicaciones que se pueden asociar a esta técnica son hemorragia vítrea, hifema, catarata, fluctuaciones en la presión ocular y errores refractivos.[140] Aunque una de las complicaciones más graves es la ablación de la retina periférica avascular que puede tener grandes repercusiones en el campo visual del niño. El procedimiento suele ser prolongado, incluso de 2 horas de duración, y generalmente precisa anestesia general.

Se pueden utilizar láseres de longitud de onda infrarroja o verde, ambos con eficacia comparable. El procedimiento requiere una energía inicial de aproximadamente 350 mW, ajustable según el equipo y el tiempo de uso, con un tiempo de aplicación de 200 ms y un intervalo de repetición de 400 ms, lo que permite un control preciso del enfoque en las diferentes zonas mientras se mantiene el pedal activado. Durante el tratamiento, hay que evitar la cresta neovascular y la fovea, especialmente en casos de ROP en la zona I. Las quemaduras láser deben aplicarse en un patrón casi confluyente, con una separación de no más de 0,5 anchos de quemadura, cubriendo toda la retina avascular (Figura 72). Es fundamental que las quemaduras alcancen una coloración blanco-cremosa o grisácea, sin llegar a una tonalidad blanca brillante que podría indicar daño excesivo. El tratamiento debe realizarse en una sola sesión, abarcando los 360 grados de la retina avascular, aunque en algunos casos se pueden omitir los meridianos de las posiciones III y IX.

3.8.2.3. FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS (ANTI-VEGF)

En la patogénesis de la ROP, fase II o fase vasoproliferativa se caracteriza por un aumento de los niveles de VEGF lo que favorece la proliferación de nuevos vasos sanguíneos. Por tanto, los fármacos anti-VEGF inhiben la producción de este mediador e impiden la neovascularización.[145] Entre los fármacos anti-VEGF utilizados en la ROP se encuentran bevacizumab (Avastin®, Roche), ranibizumab (Lucentis®, Novartis), pegaptanib (Macugen®, Pfizer) y aflibercept (Eylea®, Bayer). De estos, el bevacizumab es el más empleado en neonatos prematuros y cuenta con mayor respaldo clínico, seguido por el ranibizumab.[146]

El primer estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado y controlado denominado BEAT-ROP se publicó en 2011 y comparó la eficacia del bevacizumab frente a la fotocoagulación con láser en pacientes con ROP

estadio 3 o mayor.[147] Se concluyó que bevacizumab ofrecía ventajas significativas en la zona I aunque no en la zona II posterior. Por otro lado, un metaanálisis que comparó la eficacia de los agentes anti-VEGF frente al tratamiento con láser en la ROP tipo 1 y umbral, sugirió que el láser podría ser más efectivo que la inyección de anti-VEGF.[148]

Las complicaciones de las inyecciones intravítreas de agentes anti-VEGF, aunque poco habituales, pueden ser la recurrencia de retinopatía proliferativa, hifema, hemorragia vítrea, endoftalmitis, desprendimiento de retina y cataratas. Sin embargo, el efecto adverso potencial más significativo es la reducción transitoria de los niveles séricos de VEGF.[149] Hay que considerar que unos niveles séricos apropiados de VEGF son necesarios para el desarrollo de varios órganos, como el cerebro, los pulmones, el corazón y los riñones. Pero este efecto varía según el agente anti-VEGF utilizado, como es el caso de ranibizumab que no disminuye los niveles séricos probablemente por su vida media más corta.[150]

El tratamiento con anti-VEGF ofrece varias ventajas sobre la fotocoagulación. Por ejemplo, requiere solo sedación, lo que reduce los riesgos sistémicos asociados. Además, el procedimiento es rápido y sencillo, a diferencia del láser, que puede prolongarse hasta dos horas y precisa experiencia previa. No se destruye la retina por lo que los pacientes presentan menos errores refractivos y presenta una regresión rápida de la ROP que puede apreciarse a las 24-48h. Sin embargo, el seguimiento debe mantenerse hasta que la vascularización de la retina esté completa o hasta la semana 55 o 90 de edad cronológica por áreas avasculares persistente.[149]

La administración inyecciones intravítreas requiere condiciones estrictamente estériles, y no debe realizarse si hay signos de infección periocular. A diferencia de los adultos, en los prematuros se debe inyectar a 1,00-1,50 mm del limbo, debido a que la pars plana es más estrecha. La aguja de 30G debe dirigirse verticalmente hacia atrás para evitar dañar el cristalino, que es proporcionalmente más grande. Se recomienda utilizar una jeringa de alta precisión y bajo volumen (0,02 ml) para asegurar la administración exacta del fármaco. Tras la inyección, se debe examinar el fondo de ojo para detectar posibles efectos adversos y verificar que la arteria central de la retina no se cierre debido al aumento de la presión intraocular, que suele elevarse a unos 40 mm Hg inicialmente y normalizarse en 10-15 minutos.

3.8.2.4. CIRUGÍA VÍTREO-RETINIANA

La cirugía en la ROP está indicada cuando se detecta una tracción retiniana periférica significativa, por ello el paciente debe ser derivado a un centro de referencia nacional para considerar una intervención precoz.[98] Aunque los resultados visuales de la cirugía en estadios avanzados de la ROP, como los estadios 4 y 5, suelen ser limitados, en algunos casos de estadios 4a y 4b se puede lograr una visión funcional útil, aunque modesta.[151]

La vitrectomía con conservación del cristalino es la técnica preferida, teniendo el cerclaje escleral un rol más limitado. La vitrectomía con lensectomía puede ser más necesaria en casos con tracción fibrótica anterior.[152] La ROP en estadio 4a puede progresar rápidamente a los estadios 4b y 5, por lo que es crucial una intervención temprana, generalmente alrededor de las 40 semanas de edad postmenstrual.[153] Además, los ojos afáquicos o con ROP en estadio 5 tienen un alto riesgo de desarrollar glaucoma, y el desprendimiento de retina tardío es más frecuente.[154,155]

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

4.1. JUSTIFICACIÓN

De todos los prematuros que se someten a cribado, tanto en nuestro país como en los países del entorno, entre 3 y 15% precisaron tratamiento, con una media mundial de 7,5%.[78] Además, la prevalencia de ROP grave está en aumento entre los menores de 28 semanas de gestación, probablemente gracias al aumento de su supervivencia. La patología es rápida, limitada en el tiempo y su tratamiento debe ser precoz para prevenir un impacto funcional potencialmente grave.[98] Los programas de cribado se intentan adaptar a estas características. La inclusión en los programas depende fundamentalmente de la EG y PN pero para la detección de todos los casos susceptibles de tratamiento es preciso realizar innumerables exploraciones, muchas de ellas innecesarias. Por ello, se han desarrollado diferentes algoritmos con modelos predictivos que pretenden mejorar la especificidad manteniendo una sensibilidad cercana al 100%. Sin embargo, además de que los criterios de inclusión en los cribados no son uniformes, su eficacia suele ser variable en función de la población en la que se aplica y por ello, previo a su uso hay que validarlos.[79,156] La gran mayoría de esos algoritmos cuentan con otros factores de riesgo además de EG y PN, como por ejemplo la ganancia ponderal postnatal.[109,117] Pocos de ellos utilizan hallazgos funduscópicos para predecir el riesgo de progresión y es posible que el uso de variables sistémicas en lugar de hallazgos propiamente oculares sea la causa de la heterogeneidad de los resultados en diferentes poblaciones.

Las terapias de ROP van dirigidas a la segunda etapa de la patología con la angiogénesis anómala secundaria a la hipoxia. Sin embargo, los enfoques preventivos de la ROP deben dirigirse a la primera etapa de la enfermedad, aquella donde disminuye el desarrollo de los vasos retinianos. Respecto a ese desarrollo vascular sabemos que puede estar determinado por múltiples factores entre los cuales se encuentran los genéticos, ambientales y el estado de madurez.[157,158] Sin embargo, tenemos menos conocimiento de su comportamiento durante la historia natural de la enfermedad previa a la identificación de los signos funduscópicos de la neovascularización. Gracias a los estudios en animales podemos conocer el impacto directo de ciertos factores sobre el desarrollo de la vasculatura retiniana. Se ha apreciado una menor vascularización ante una disminución de la ganancia ponderal prenatal, postnatal y ante fluctuaciones de oxígeno siempre asociada a dietas bajas en proteína.[159–161] El impacto de la oxigenoterapia sobre el crecimiento vascular también se ha observado en estudios clínicos donde se han relacionado a este hecho saturaciones elevadas de oxígeno, días de ventilación mecánica o broncodisplasia pulmonar.[162,163] Un bajo peso al nacer también se ha asociado a mayor tiempo en completar la vascularización.[163,164] Es decir, hemos observado que las variables más importantes de los algoritmos predictivos de ROP influyen en la vascularización retiniana. Se plantea la hipótesis de que un mayor conocimiento sobre el desarrollo vascular podría proporcionar parámetros significativamente más precisos sobre la enfermedad que las variables clásicas actualmente conocidas.

En la clínica, hay varias formas para evaluar el desarrollo vascular. Una de ellas es estudiar el espacio, es decir, el espacio de la retina vascularizada o el espacio de la retina sin vascularizar, y otra es considerar el espacio en relación al tiempo, la tasa o velocidad de vascularización. Una forma clásica de cuantificar el espacio en la retina es comparando las estructuras del fondo de ojo con el diámetro del disco óptico (DD).[164–166]

Al finalizar la primera fase fisiopatológica, caracterizada por vasoobliteración, retraso en la angiogénesis e inflamación, un menor desarrollo vascular en términos de extensión o una mayor área isquémica se asocian con un mayor riesgo de desarrollar ROP, especialmente en sus formas que requieren tratamiento.[136,167,168] Los prematuros con una velocidad de vascularización disminuida, en concreto menor de 0,5 DD por semana, tienen mayor riesgo de presentar ROP subsidiaria de tratamiento.[169,170]

Y no solo eso, sino que una velocidad insuficiente también aumenta la probabilidad de recurrencia de ROP tras tratamiento.[147,171] Pero una zona con vascularización muy reducida o inexistente, no implica necesariamente la necesidad de tratamiento, como es el caso de la presencia de las áreas avasculares persistentes.[172] Es preciso que haya una confluencia de factores, además de una vascularización lenta el área avascular ha de ser lo suficientemente extenso.[147] Y probablemente, todo aquello deba acontecer también en un contexto ambiental determinado.

Con el respaldo de los hallazgos reportados en la literatura y la experiencia de nuestro Grupo de Investigación en esta área, este proyecto de Tesis Doctoral pretende estudiar los diferentes factores de riesgo de ROP susceptible de tratamiento incluyendo aquellos relacionados con la vascularización de la retina. En nuestros modelos predictivos previos, los factores de riesgo identificados fueron el tiempo de ventilación mecánica invasiva y el área avascular postnatal. Creemos que unos factores de riesgo nuevos, como la velocidad semanal de vascularización, podrían mejorar la precisión, lo que contribuiría a minimizar las variaciones exógenas derivadas del uso exclusivo de factores clínicos, los cuales pueden diferir significativamente entre hospitales y países. Este trabajo excluye el análisis morfológico de la vascularización anómala, ya que dicho estudio requeriría el uso de angiografía fluoresceínica y retinografías de alta calidad en toda la serie de casos estudiados.

4.2. OBJETIVOS

4.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Desarrollar un nuevo modelo predictivo que incremente la capacidad de estimación de riesgo para la retinopatía del prematuro susceptible de tratamiento, integrando variables físicas relacionadas con el desarrollo vascular como el área avascular de la retina temporal y la velocidad de vascularización semanal.

4.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar los principales factores de riesgo implicados en la ROP que precisa tratamiento.
- Diseñar unas tablas de riesgo de la ROP que precisa tratamiento con las variables significativas de la regresión logística. El formato debe ser de fácil aplicación en la práctica clínica, facilitando la monitorización de pacientes en riesgo de ROP severa y optimizando la toma de decisiones terapéuticas.
- Desarrollar ilustraciones gráficas que faciliten la comprensión y aplicación de la técnica exploratoria retiniana por parte de cualquier oftalmólogo.

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO

De los niños prematuros estudiados en el Hospital Universitario San Cecilio hemos realizado un estudio de casos y controles, no aleatorizado y retrospectivo. Los casos son aquellos recién nacidos que precisaron tratamiento de la ROP (crioterapia o láser Diodo) y los prematuros que no precisaron tratamiento se consideraron como controles.

5.2. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía el 23/02/2021 y recogida en acta 2/21, teniendo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki y la legislación vigente:

- El Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (BOE-A-2018-16673).

5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

Entre enero del 2000 y febrero de 2022 en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, se incluyeron 739 prematuros en el programa de cribado de la ROP. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión, se excluyeron 463 sujetos, quedando en la muestra definitiva 276 niños.

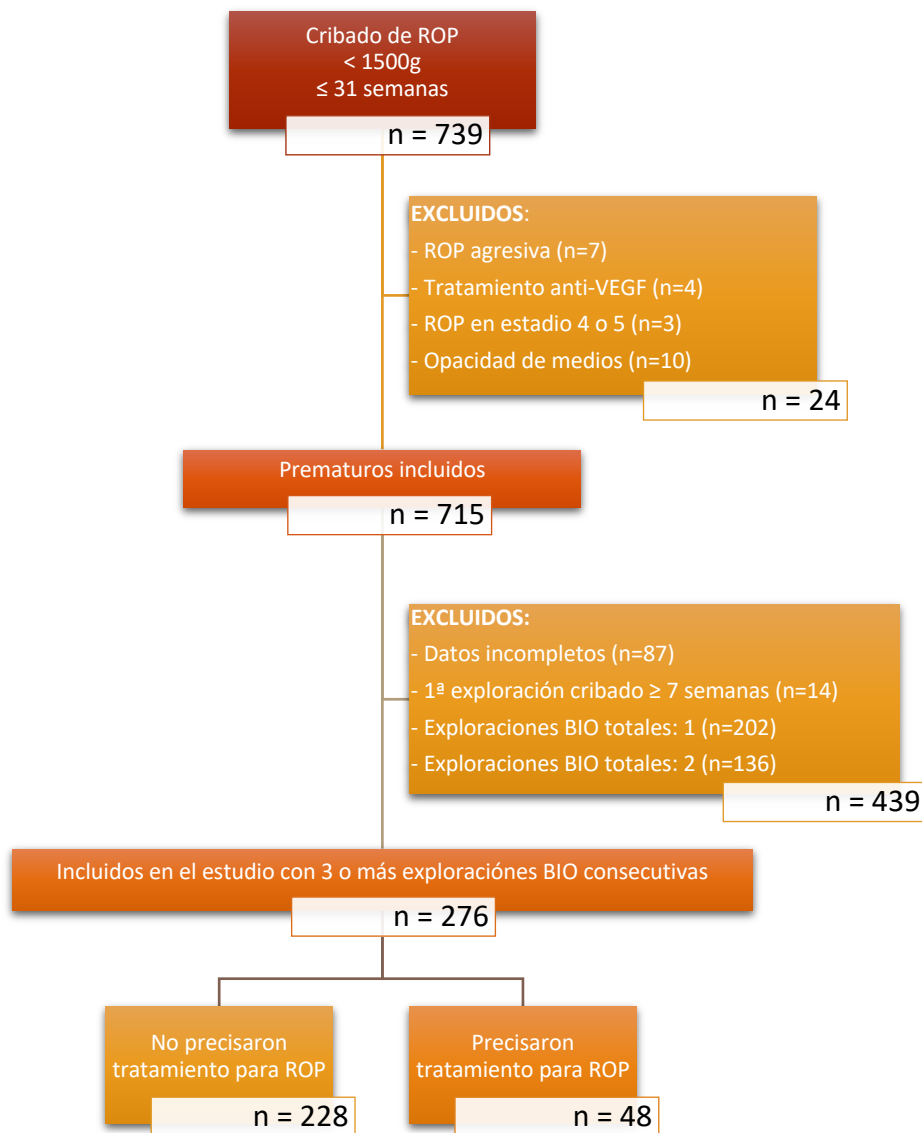
Los criterios de inclusión se fundamentaron en el programa de cribado para la retinopatía del prematuro en España [98]:

- Recién nacidos con $PN \leq 1.500$ gramos o $EG < 32$ semanas. La EG estará determinada por el neonatólogo, basándose en la fecha de última regla (FUR) y en la ecografía fetal precoz.
- Recién nacidos con $EG \geq 32$ semanas y PN entre 1.501-2.000 g con aporte de oxígeno por un lapso > 72 h o con curso clínico inestable, considerado por el neonatólogo. Los principales factores de riesgo se consideran: ventilación asistida prolongada, apneas, acidosis neonatal, muerte gemelar, hemorragia intraventricular III-IV, persistencia de ductus, sepsis, enterocolitis necrotizante, intervenciones quirúrgicas intercurrentes y pobre ganancia de peso postnatal.
- Recién nacidos a los que se les han realizado al menos 3 exploraciones de fondo de ojo.

Los criterios de exclusión han sido:

- Prematuros con EG > 32 semanas que no presentaron factores de riesgo.
- Prematuros que presentaron algún impedimento para la exploración oftalmológica como opacidad de medios.
- Prematuros a los que no se completaron un mínimo de 3 exploraciones para calcular la velocidad de vascularización, generalmente por completar la vascularización periférica.
- Pacientes con ROP en estadio 4, 5 y AP-ROP. Aunque solo a nivel descriptivo, incluimos un caso en estadio 5.
- Pacientes con ROP tratada con Anti-VEGF debido al limitado tamaño de muestra.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes. ROP = Retinopatía del prematuro, BIO = Oftalmoscopia binocular indirecta. Prematuros que solo han sido explorados una única vez con BIO: en la primera evaluación, la vascularización de la retina es completa o el área avascular temporal es ≤ 1 diámetros de disco. Prematuros que solo han sido explorados dos veces con BIO y en la segunda exploración presentaron una vascularización completa o un área de ≤ 1 diámetros de disco.



5.4. EXPLORACIÓN REALIZADA

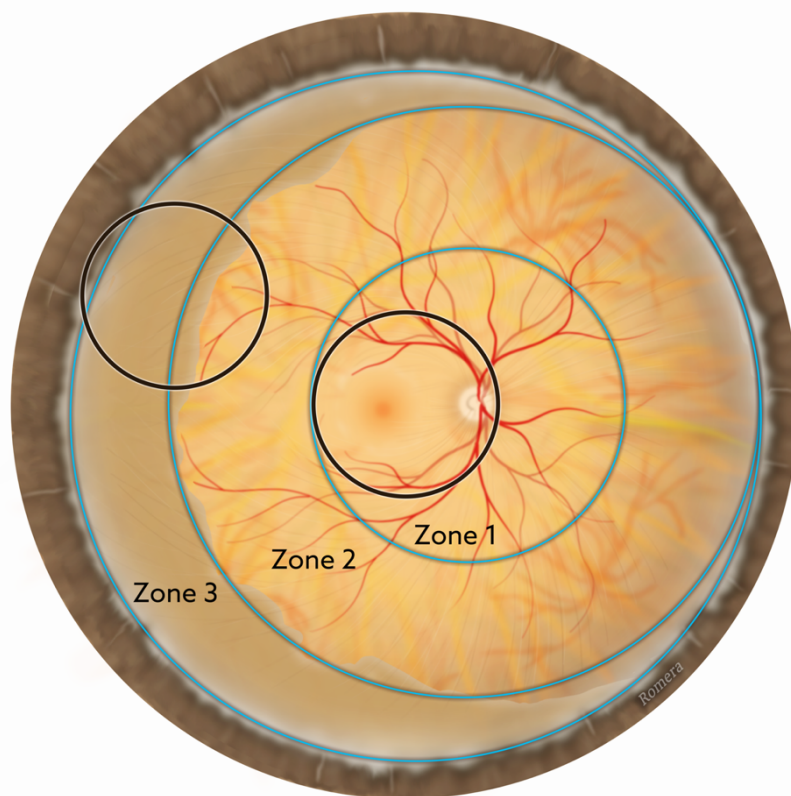
La exploración de los prematuros se llevó a cabo en la incubadora o cuna térmica de la sala de neonatos o unidad de cuidados intensivos de pediatría siempre por un mismo oftalmólogo pediátrico.

La primera exploración se ha realizado en la 4 semana tras el nacimiento. Excepto los prematuros menores de 26 semanas de edad gestacional, que se exploraron en la semana 30-31 de edad posmenstrual dado que la ROP no aparece antes de ese período. [98,103,136,173,174]

La midriasis farmacológica se realizó con fenilefrina 1% y ciclopentolato 0,2%, aplicados en 3 ocasiones con intervalos de 10 minutos. En aquellos casos que la midriasis era insuficiente se aplicó una sola vez una gota de ciclopentolato al 0,5%. Tras la instalación de anestesia tópica con precaína o tetracaína 1mg/ml y oxibuprocaina 4 mg/ml, se procedió a la exploración mediante oftalmoscopia indirecta con lente de 28 dioptrías (Figura 2). El oftalmoscopio binocular utilizado tenía posibilidad de captar imágenes dado que disponía de un sistema de vídeo acoplado. [174] Actualmente, nos estamos apoyando del retinógrafo Volk VistaView® (AJL Ophthalmic) para la visión del polo posterior y en el retinógrafo de campo amplio 100º Phoenix ICON™ (Phoenix Technology Group).

Para hacer más accesible la exploración y pudiera ser aplicada por un mayor número de oftalmólogos nos pusimos en contacto con el ilustrador Manuel Romera que nos realizó las ilustraciones publicadas en el artículo de Protsyk y García Serrano (2024) titulado *Mechanical Ventilation, Retinal Avascularity and Rate of Vascularisation: A Triad of Predictors for Retinopathy of Prematurity Treatment*. [175]

Figura 2.[175] Retina inmadura con zona 3 avascular. Los círculos negros ilustran el campo visual observado con una lente de 28 dioptrías durante la oftalmoscopia binocular.



En primer lugar, se realiza la valoración de los vasos del polo posterior, observando el diámetro y la tortuosidad para evaluar la presencia de enfermedad preplus y plus. Seguidamente, se identifica el estadio evolutivo, la localización (zona I, II o III) y la extensión horaria, y se valora el grado de ROP. Finalmente, se realiza la indentación ocular para observar la retina periférica y valorar el área avascular. [35]

La frecuencia de las exploraciones era cada 2 semanas. Y una semana o menos: con estadio 1 ó 2, o vascularización inmadura con estadio 0, en Zona I. Y retina inmadura extendiéndose en zona II posterior, cerca del límite entre zona I y II. O presencia de enfermedad preplus con estadio 2 ó 3 en zona II [98,103,136,173,174].

La presencia de enfermedad plus (es definida como anormal dilatación y tortuosidad de vasos en 2 o más cuadrantes igualando o excediendo lo presentado en las imágenes de referencia del artículo de la tercera clasificación internacional de ROP de Chiang et al. (2021).[35] En zona I y II la presencia de enfermedad plus es criterio de tratamiento, más que de observación.

Los criterios utilizados para la exploración, clasificación y tratamiento se basaron en el ensayo CRYO-ROP entre los años 2000 y 2004 [173]. Entre los años 2005 y 2017 se basaron en el ensayo ET-ROP [136] y los criterios internacionales de clasificación de la ROP [34,98,176]. Desde 2017, además, se tuvieron en cuenta los criterios internacionales de clasificación de la ROP actualizados[103] y los de los ensayos clínicos con bevacizumab [171,177–180] y ranibizumab [137,150,181–184]. En el año 2021 se publicó la tercera edición de la Clasificación internacional de la retinopatía del prematuro.[35] En general, se han seguido las guías de referencia en su momento. Siendo los criterios de tratamiento:

- Zona I cualquier estadio de ROP con enfermedad plus (ROP preumbral tipo 1)
- Zona I, estadio 3 de ROP, sin enfermedad plus (ROP preumbral tipo 1)
- Zona II: Estadio 2 y 3 con enfermedad plus (ROP preumbral tipo 1 si estadio 2 pero si estadio 3 ROP umbral)
- ROP agresiva (ROP agresiva-posterior)

5.5. VARIABLES

Los datos clínicos de los sujetos del estudio fueron incluidos en un fichero en el siguiente orden:

- Número de identificación de los pacientes que garantiza el anonimato.

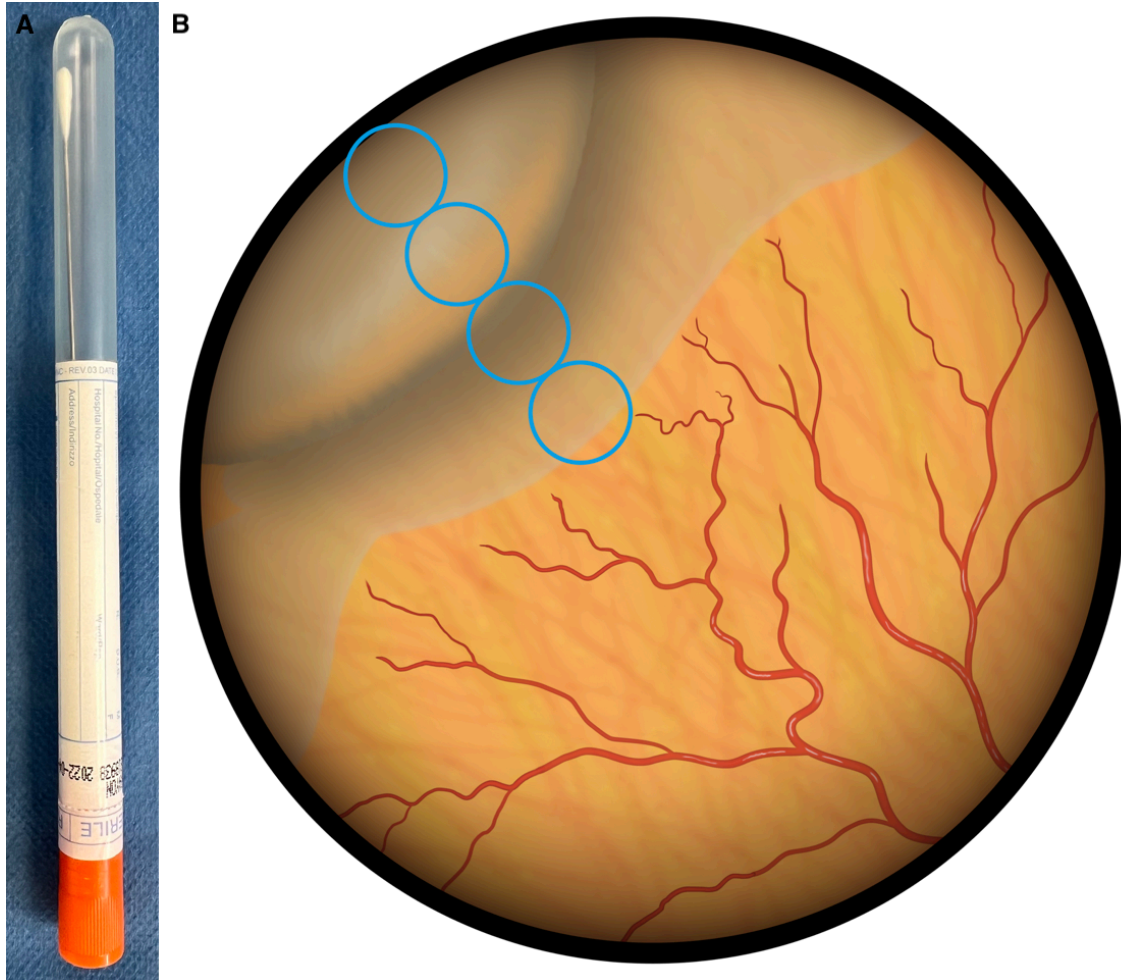
En nuestro estudio la variable **DEPENDIENTE** es:

- ROP que precisó tratamiento (no tratada/tratada). En el grupo de ROP no tratada se incluyen tanto los prematuros que no tuvieron retinopatía como los que sí la tuvieron, pero esta no precisó ser tratada. En el grupo de ROP tratada se incluyeron los niños siguiendo las guías clínicas[98,136,185].

Las variables **INDEPENDIENTES** de riesgo incluidas en el estudio son la siguientes:

- Retinopatía del prematuro (ausencia o presencia de la enfermedad).
- Grado ROP. Basándonos en la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro, que ha precisado de pocas variaciones a lo largo de los años [34,35], se han clasificado en cinco grados o estadios.
 - Estadio 1: línea de demarcación.
 - Estadio 2: cresta monticular.
 - Estadio 3: proliferación neovascular extrarretiniana o neovascularización plana.
 - Estadio 4: desprendimiento de retina parcial. 4A (con fovea aplicada), 4B (con fovea desprendida).
 - Estadio 5: desprendimiento de retina total (estadio 5A, 5B, 5C).
 - Enfermedad pre-plus o plus.
 - Retinopatía del prematuro agresiva (A-ROP).
- Edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP (semanas).
- Área avascular de la retina en la primera exploración. La medición del ancho de la zona no perfundida se realiza desde el borde vascular-avascular hasta ora serrata, en la periferia temporal a nivel de la línea imaginaria que pasa por el centro de la papila y la fovea. La cuantificación se realiza comparando dicha área con la estructura anatómica más fácilmente localizable en el fondo de ojo que es el nervio óptico. Por lo tanto, la unidad de medida es el diámetro horizontal del disco (DD) y equivale aproximadamente a 0,9-1,1 mm. [165,186–188] Se empleó una lente Volk de 28 dioptrías para oftalmoscopia binocular indirecta, que proporciona un campo de visión de aproximadamente 55°, equivalente a unos 8 DD. Esta proporción fue verificada en cada examen. Para cuantificar la retina avascular más periférica, se determinó el grado de indentación del globo ocular utilizando un hisopo seco con un aplicador de aluminio (Modelo 160C de COPAN®) (Figura 3A). El primer paso en este proceso consiste en visualizar claramente la prominencia gris de la depresión escleral (Figura 3B y 62). En el canto lateral, esto suele ser equivalente a 2 DD con el depresor utilizado. A partir de esta referencia, se puede cuantificar el área avascular hasta la línea de demarcación o hasta que se visualice el primer vaso temporal. En ocasiones, para observar un vaso, es útil mover ligeramente el depresor escleral en paralelo al limbo. Las mediciones se comenzaban en la cuarta semana postnatal, registrándose con una precisión de 0,5 DD.

Figura 3.[175] A. Hisopo estéril de aluminio con algodón utilizado para la indentación. B. Técnica para cuantificar la retina avascular temporal mediante oftalmoscopia binocular indirecta y una lente de 28 dioptrías. La unidad de medida es el diámetro horizontal de disco (DD). La indentación realizada con el hisopo es de 2 DD en la parte superior izquierda. El diámetro del campo visual con una lente de 28 dioptrías equivale a 8 DD. La extensión del área avascular temporal de esta retina es de 3.5 DD.



- Velocidad de vascularización de la retina (DD/s) es la relación entre el área avascular temporal de la retina que se ha vascularizando expresado en diámetro de disco y el tiempo expresado en semanas.

$$\frac{\text{Área temporal avascular en la primera exploración (DD)}}{\text{Tiempo necesario para la vascularización completa (semanas)}}$$

- Velocidad de vascularización menor o mayor de 0,5: basándonos en que la velocidad de vascularización normal de la retina es 0,7 diámetros papilares por semana (0.7 DD/s) y que una velocidad < 0.5 DD/s se considera lenta ya que aumenta el riesgo de ROP que requiere tratamiento. [169]
- Semanas que tarda en vascularizar completamente. Semanas que se prevén para vascularizar. División de área avascular en la primera exploración entre la velocidad de vascularización (diámetros por semana).

- Edad gestacional al nacer (semanas).
- Peso al nacer (gramos).
- Peso al nacer dividido por 100.
- Sexo del prematuro (niño o niña).
- Ganancia de peso (g/día) desde el nacimiento hasta el momento de la primera exploración (4-6 semanas) expresado en gramos al día. Es la diferencia entre el peso del primer día de la exploración y el peso al nacer dividida por el número de días desde el nacimiento hasta la primera exploración.

$$\frac{\text{Peso (g) en la primera exploración} - \text{peso (g) al nacer}}{\text{Tiempo de vida en el momento de la primera exploración (días)}}$$

- Número de efectos adversos (comorbilidad asociada) o factores de riesgo de ROP que se han documentado y que pueden presentarse en un niño prematuro, pero no en un niño nacido a término.
- Displasia broncopulmonar (DBP) (ausencia, grado leve o moderado y grado severo): En este estudio se ha tenido en cuenta la nueva definición revisada por Higgins et al. [189] que clasifican la DBP por gravedad (grado I, II y III) y tienen en cuenta nuevas formas de ventilación no invasiva (Tabla 6). Hemos dividido los pacientes en tres grupos: ausencia de DBP, DBP de grado leve o moderado que según la clasificación de Higgins et al.[189] corresponde al grado I y II, y DBP de grado severo que corresponde al grado III de dicha clasificación.

Tabla 6. Traducción de Tabla I de Higgins et al.[189]. Mejoras sugeridas para la definición de DBP.

Un prematuro (<32 semanas de edad gestacional) con DBP tiene: enfermedad pulmonar parenquimatosa persistente, confirmación radiográfica de enfermedad pulmonar parenquimatosa y, a las 36 semanas de edad postmenstrual, requiere 1 de los siguientes rangos de FiO ₂ /niveles o concentraciones de oxígeno (%) durante 3 días consecutivos para mantener la saturación arterial de oxígeno en el rango del 90%-95%.					
Grado	VPPI* invasiva	CPAP nasal, VPPI no invasiva o cánula nasal ≥ 3 L/min	Cánula nasal 1-3 L/min	Campana de oxígeno	Cánula nasal < 1 L/min
I	-	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥30	≥30	>70
III	>21	≥30			
III (A)	Muerte precoz (entre los 14 días de edad postnatal y las 36 semanas de edad postmenstrual) debida a una enfermedad pulmonar parenquimatosa persistente y a una insuficiencia respiratoria, que no puede atribuirse a otras morbilidades neonatales (por ejemplo, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, episodios de sepsis, etc.).				

* Excluidos los prematuros ventilados por afecciones primarias de las vías respiratorias o de control respiratorio a nivel central.

VPPI: ventilación con presión positiva intermitente; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; DBP: displasia broncopulmonar; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

- Enfermedad de la membrana hialina o síndrome de dificultad respiratoria (presencia o ausencia).[190,191]
- Grado de enfermedad de la membrana hialina. Clasificación de la severidad de la imagen radiográfica descrita por primera vez por Giedion et al.[192]:
 - Grado 0: ausencia de enfermedad.
 - Grado 1: infiltrado difuso en patrón retículo-granular.
 - Grado 2: infiltrado difuso en patrón retículo-granular + broncograma aéreo que no sobrepasa la silueta cardíaca.
 - Grado 3: infiltrado difuso en patrón retículo-granular + broncograma aéreo que sobrepasa la silueta cardíaca produciendo borramiento de los bordes de la silueta cardíaca.
 - Grado 4: opacidad total y borramiento de la silueta cardíaca.
- Membrana hialina leve (ausente o grado ≤ 2) o grave (grado ≥ 3).
- Oxigenoterapia con intubación endotraqueal o tiempo de ventilación mecánica total (días).
- Oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP (días).
- Oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal (días).
- Apgar1 (puntos). Test de Apgar en el minuto 1 tras el nacimiento, que valora la viabilidad de un recién nacido en los primeros minutos de vida. Fue descrito por Virginia Apgar para evaluar el estado general del recién nacido en función de la frecuencia cardíaca, ritmo y esfuerzo respiratorio, irritabilidad, tono muscular y color de la piel. [36,193,194]
- Apgar2 (puntos). Test de Apgar en el minuto 5 tras el nacimiento, valorando su adaptación al entorno.
- Apnea (presente o ausente). La apnea neonatal, es decir, acontecida en los primeros 28 días de vida, se ha definido como la ausencia de esfuerzo respiratorio de una duración mayor a 10 segundos. Se denomina apnea clínicamente significativa aquella con duración mayor a 20 segundos o mayor a 10 segundos acompañada de bradicardia o desaturación. En este grupo hemos incluido a los recién nacidos que presentaron apneas tan severas que imposibilitaban la exploración oftalmológica designada, de forma que precisó posponerse una semana. [48,49,195].
- Sepsis (presente o ausente): La sepsis es un síndrome clínico. La definición clásica fue propuesta por el comité experto en la International Consensus Conference on Pediatric Sepsis en 2002 como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de una infección sospechada o demostrada.[196] En 2016, un nuevo comité de expertos publicó una actualización, el Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock.[197] Desde entonces, la sepsis se considera como una disfunción orgánica grave causada por una respuesta mal regulada a una infección y se recomienda valorar esa disfunción mediante puntuaciones como la Sepsis-related Organ Failure Assessment validada en la población pediátrica.[198] En el presente trabajo se consideraron como pacientes con sepsis los casos de sepsis probada, es decir, que además de la clínica asociada, presentan una confirmación microbiológica mediante hemocultivo positivo para hongos o bacterias.
- Ductus arterioso persistente (presente o ausente): En este trabajo hemos considerado como prematuros con DAP aquellos que presentaban unos parámetros en la ecografía Doppler color (ultrasonido cardiovascular Acuson SC2000TM): diámetro ductal ≥ 1.5 mm, relación entre aurícula izquierda y raíz aórtica ductal ≥ 1.5 , flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente, patrón de flujo pulsado o continuo a través del DAP, velocidad trasductal y de flujo diastólico de la arteria pulmonar izquierda posductal. [199,200]
- Hemorragia cerebral (presente o ausente). El daño cerebral en el prematuro se clasifica en lesión en sustancia blanca, hemorragia (no parenquimatosa) y lesiones en otras localizaciones, que suelen tener mala visualización ecográfica.[201] Las hemorragias pueden localizarse en la matriz

germinal y en el plexo coroideo, y extenderse a la región intraventricular y al espacio subaracnoideo. La hemorragia en la matriz germinal/intraventricular es la lesión cerebral más frecuente de los prematuros, llegando a presentarse en el 20-30% de los menores de 1500gr, y se desarrolla generalmente antes de los tres primeros días de vida. Su diagnóstico es mediante neuroimagen.

- Grado de hemorragia cerebral: Se han sugerido diferentes sistemas para clasificar la HGM y la hemorragia intraventricular. El sistema de clasificación de Papile, que se describió por primera vez en 1978 mediante imágenes de tomografía computarizada, se ha adaptado a otras modalidades de imagen (en particular, la ecografía y la resonancia magnética).[202] El grado 1 se limita a la matriz germinal, el grado 2 implica sangre en los ventrículos, el grado 3 presenta distensión ventricular y el grado 4 afectación parenquimatosa.
- Otra patología cerebral (presencia o ausencia) determinada por neuroimagen. Fundamentalmente nos referimos a la leucomalacia periventricular, que constituye la necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales.[203]
- Drenaje externo en caso de hipertensión intracraneal (presencia o ausencia). Los casos de hidrocefalia no fueron incluidos.
- Tratamiento del ductus arterioso persistente (tratado o no tratado). Los pacientes con DAP hemodinámicamente significativo demostrado por ecografía Doppler han sido tratados médicamente con indometacina, paracetamol o ibuprofeno. La indometacina se pautó 0,2 mg/Kg una vez al día durante 3 días y el ibuprofeno se pautó el primer día una dosis única de 10 mg/Kg, el segundo día 5 mg/Kg y el tercer día 5 mg/Kg.[204]
- Tratamiento con Teofilina o Cafeína (tratado o no tratado).
- Tratamiento con Surfactante (tratado o no tratado).
- Transfusiones sanguíneas (tratado o no tratado). Algunos de los pacientes con anemia que presentaron signos de compromiso de oxigenación tisular fueron tratados con transfusiones de concentrados de hematíes.
- Tipo de parto (vaginal o por cesárea)
- Tipo de embarazo (simple, gemelar mejor salud o gemelar peor salud). En el caso de embarazo gemelar, se ha considerado si el prematuro estudiado es el que tiene mejor o peor salud respecto a su gemelo. Cuando no se presentó una clara desigualdad en los parámetros clínicos entre ambos hermanos, se estimó como el de peor salud aquel gemelo de menor peso al nacer.
- Prematuro simple o gemelo con mejor salud versus gemelo con peor salud. Los sujetos se han dividido en dos grupos. En el grupo considerado con mejor salud se han agrupado los prematuros fruto de embarazos simples y los prematuros fruto de embarazos gemelares con mejor estado de salud. En el segundo grupo, los prematuros fruto de embarazo gemelar que han presentado un peor estado de salud respecto a su hermano gemelo.
- Hermano gemelo fallecido (tiene o no tiene). Los prematuros se han dividido en dos grupos. Los gemelos que tienen un hermano gemelo fallecido que podría ser un posible factor negativo para el hermano superviviente y los prematuros que no tienen un hermano gemelo fallecido o son fruto de un embarazo simple.
- Edad de la madre.
- Enfermedad hipertensiva del embarazo (presencia o ausencia). Se ha considerado la hipertensión arterial de la madre durante el embarazo que ha derivado en un síndrome clínico de preeclampsia o eclampsia.
- Madre adicta a drogas de abuso (sí o no).

En lo referente a la oxigenoterapia, entre los años 2009 y 2015 hubo una modificación en los protocolos debido a que el rango de saturación ideal es un equilibrio entre los resultados negativos asociados a la hiperoxemia (por ejemplo, ROP, displasia broncopulmonar) o la hipoxemia (por ejemplo, enterocolitis necrotizante, parálisis cerebral, muerte). Hasta el 2009, la saturación objetivo de los niños pretérmino estaba establecida en 95% pero a partir de ese año se disminuyó al rango 85-93%.[81] A partir de 2015, tras las revisiones y metaanálisis, se volvió a aumentar la saturación objetivo a 91-95%. [39,205,206] Esto es debido a que no se apreciaron diferencias en la incidencia de ROP grave o tratada respecto al rango 85-59% pero sí en la incidencia de enterocolitis necrotizante y de muerte.

5.6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos de las variables dependientes e independientes mencionadas en este estudio fueron recopilados sistemáticamente siguiendo el mismo protocolo de recogida de datos, diseñado hace 21 años, y registrados en una base de datos anonimizada creada para este fin. La información clínica fue obtenida tras recibir el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales. De cada sujeto se seleccionó un solo ojo para el análisis, mediante asignación aleatoria entre el ojo derecho o el izquierdo. Posteriormente, los datos fueron procesados estadísticamente utilizando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS 28.0, IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp).

5.6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables incluidas en la base de datos. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, presentándose en tablas de frecuencias (número de casos y porcentaje) y, como representación gráfica, se utilizó un gráfico de sectores. Para las variables cuantitativas, se calcularon media, mediana, desviación típica, valores mínimos y máximos, y percentiles 25 y 75, presentándose gráficamente mediante diagramas de caja y bigotes. La normalidad de los datos fue verificada con el test de Shapiro-Wilks. Para comparar las variables categóricas, se emplearon el test χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher. Se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$, con dos colas.

5.6.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Para determinar la asociación entre dos variables cualitativas, se utilizó el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, dependiendo de la estructura de la tabla de contingencia. La normalidad de las variables numéricas fue evaluada mediante el test de Shapiro-Wilks.

Para comparar los valores de una variable cuantitativa entre dos grupos de pacientes, se empleó el test t-Student para muestras independientes o, en caso de no cumplirse los supuestos de normalidad, el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Cuando se compararon tres o más grupos, se utilizó un ANOVA de una vía seguido de comparaciones múltiples, o su equivalente no paramétrico, el test de Kruskal-Wallis.

5.6.3. CURVA ROC

Para determinar el mejor punto de corte de la velocidad de vascularización en relación con la ROP tratada y la no tratada, se utilizó la curva ROC. Esto permitió identificar el punto óptimo con la mayor sensibilidad y especificidad.

5.6.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para identificar qué variables pueden ser factor de riesgo o de protección al evento de estudio, ROP tratada, se calculan sendas regresiones logísticas individuales y se evalúan los correspondientes Odds Ratio crudos (ORc) y sus intervalos de confianza. Para determinar de forma conjunta qué variables influyen en ROP tratada se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria, considerando como variable dependiente ROP tratada (Sí/No), y como variables independientes, se comprobó que eran bastantes las variables que se manifestaban de forma significativa como factor de riesgo o de protección al evento de estudio, pero el número de pacientes que presentaban el evento limitó el número de variables que se pudieron incluir en un modelo multivariante. En concreto, según el criterio de Peduzzi de 1996, se pudo construir un modelo con 5 variables independientes, como máximo, para predecir el evento de estudio.[207] Por lo que se evaluaron diferentes modelos multivariantes, a su vez, se calcularon los correspondientes Odds Ratio ajustadas (ORa) e intervalos de confianza, de cada una de las variables independientes incluidas en estos modelos. Para determinar la capacidad predictiva de los modelos obtenidos se evaluaron las predicciones de estos a través la curva ROC. Dichos modelos fueron evaluados y comparados a través de los siguientes estadísticos: Pruebas omnibus sobre los coeficientes en el modelo, 2 log de la verosimilitud, R cuadrado de Cox y Snell, R cuadrado de Nagelkerke, Prueba de Hosmer y Lemeshow, Porcentaje de clasificación correcta, Variables significativas de la ecuación, área bajo la curva ROC.

Para todos los análisis se consideró significativo un valor $\alpha=0.05$.

Nuestra variable dependiente de estudio es la retinopatía del prematuro que precisó tratamiento (ROP tratada).

Los resultados de nuestro estudio los dividimos en dos apartados:

6.1. Análisis descriptivo:

6.1.1. Variables cuantitativas.

6.1.2. Variables cualitativas.

6.2. Análisis inferencial según la ROP tratada:

6.2.1. Análisis bivalente y regresiones logísticas individuales.

6.2.1.1. Variables cuantitativas

6.2.1.2. Variables cualitativas

6.2.2. Análisis multivariante (regresión logística binaria).

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

6.1.1. VARIABLES CUANTITATIVAS

EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO DEL GRADO MÁXIMO DE ROP

En la muestra del estudio, la media de edad gestacional en la que se diagnosticó el grado máximo de ROP es de 36,1 semanas con una desviación típica de 2,8. La edad mínima de diagnóstico es de 29 semanas y la máxima de 45 semanas (Tabla 7).

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de la edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP (semanas)	276	36,1	36,0	2,8	29	45	34,0	36,0	38,0

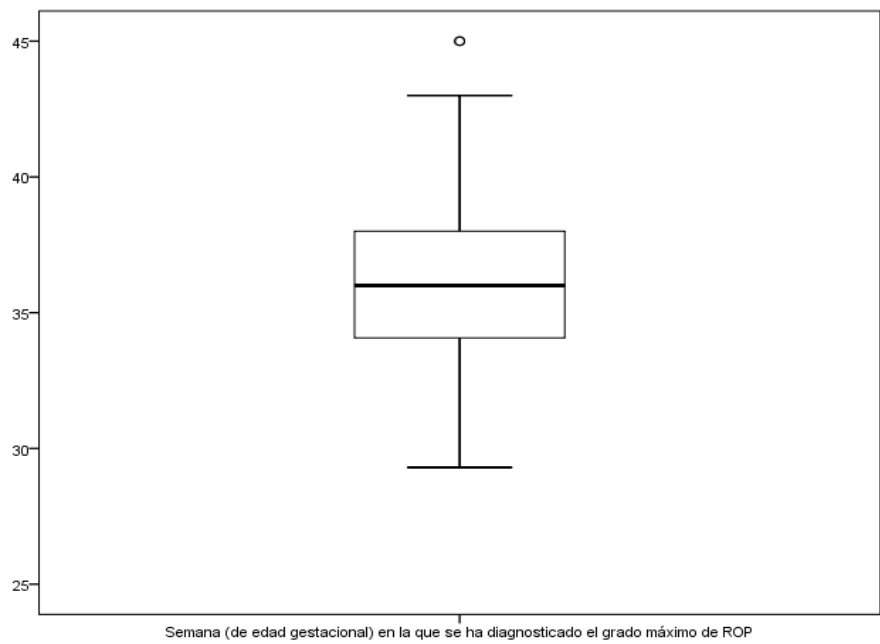


Figura 4. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP en los sujetos de nuestro estudio.

ÁREA AVASCULAR DE LA RETINA

La media del área avascular retiniano fue de 3,5 diámetros de disco, el área mínima de 0,0 diámetros de disco y el máximo de 8,0 diámetros de disco, con una desviación típica de 1,7 (Tabla 8).

Tabla 8. Estadísticos descriptivos del área avascular de la retina.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Área avascular de la retina (diámetros de disco)	276	3,5	3,0	1,7	0,0	8,0	2,0	3,0	4,5

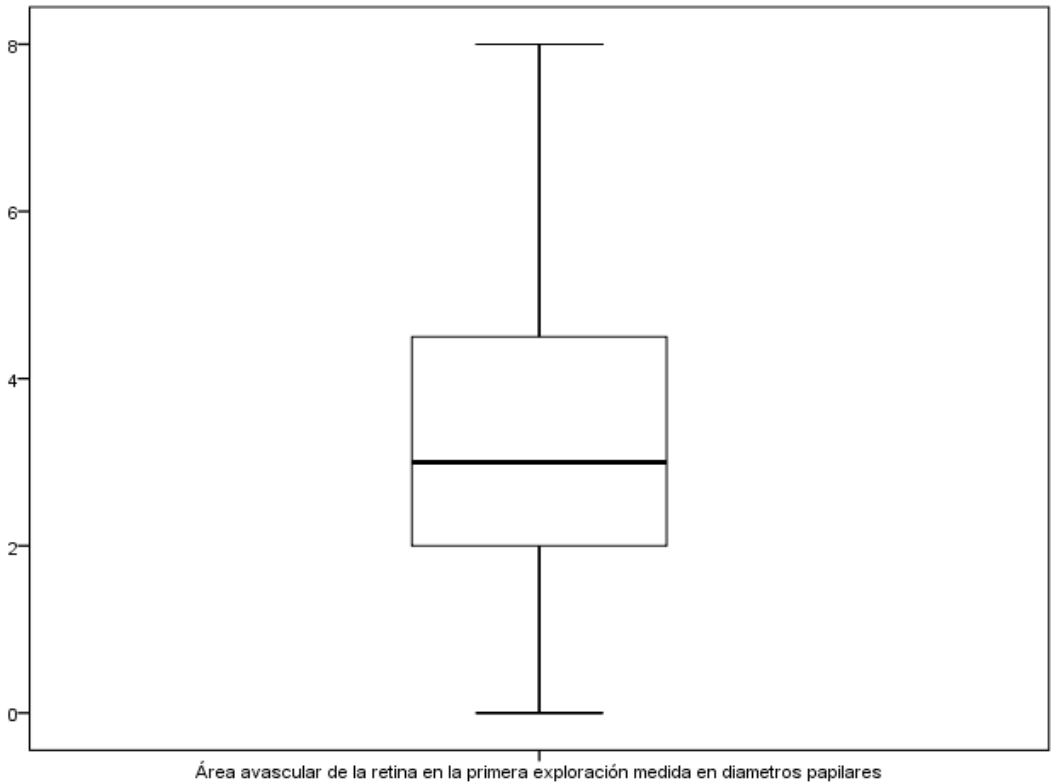


Figura 5. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable área avascular de la retina en los sujetos de nuestro estudio.

VELOCIDAD DE VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA

La media de velocidad de vascularización retiniana fue de 0,6 diámetros de disco por semana (DD/s), la velocidad mínima de 0,01 DD/s y la máxima de 1,5 DD/s, con una desviación típica de 0,3 DD/s (Tabla 9).

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de la velocidad de vascularización de la retina.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Velocidad de vascularización de la retina (diámetros de disco/semana)	276	0,6	0,5	0,3	0,01	1,5	0,4	0,5	0,7

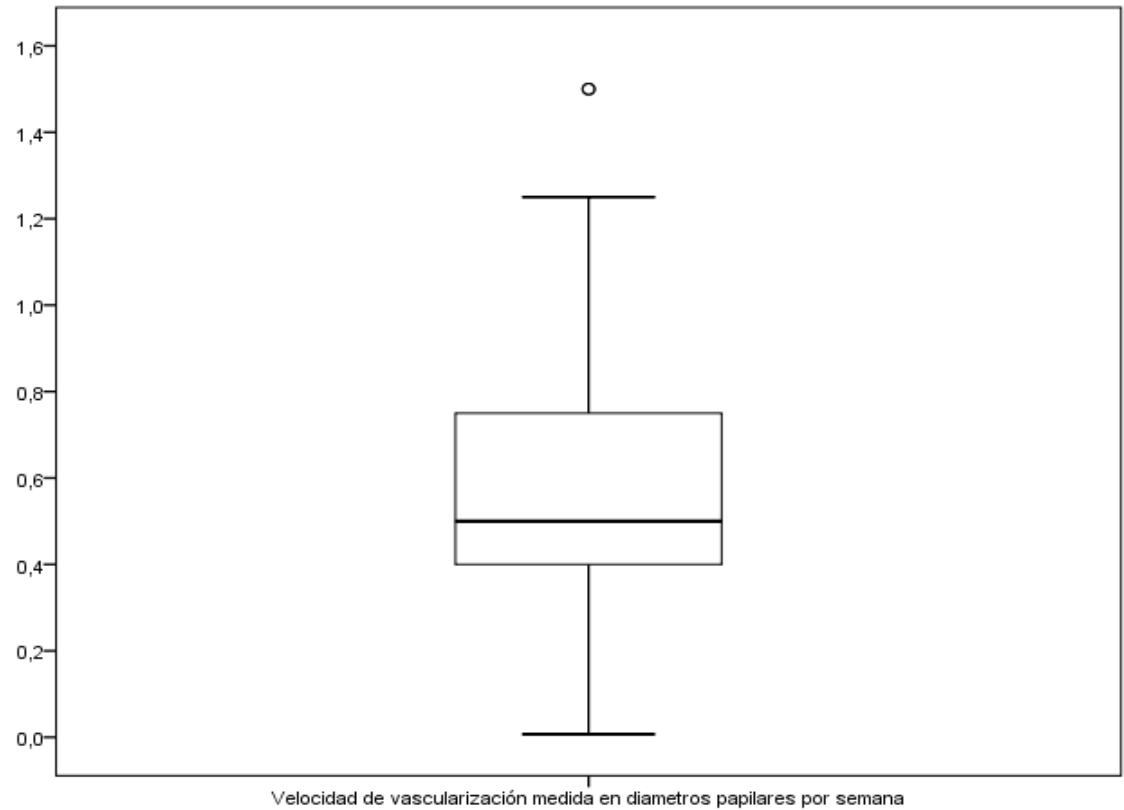


Figura 6. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable velocidad de vascularización de la retina en los sujetos de nuestro estudio.

SEMANAS EN VASCULARIZAR

En la muestra de nuestro estudio, la media de semanas previstas para completar la vascularización desde la primera exploración es de 8,0 con una desviación típica de 6,5 semanas. El mínimo previsto es de 0,0 semanas y el máximo de 39,0 semanas (Tabla 10).

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de las semanas en vascularizar.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Semanas en vascularizar	276	8,0	6,0	6,5	0,0	39,0	3,3	6,0	9,9

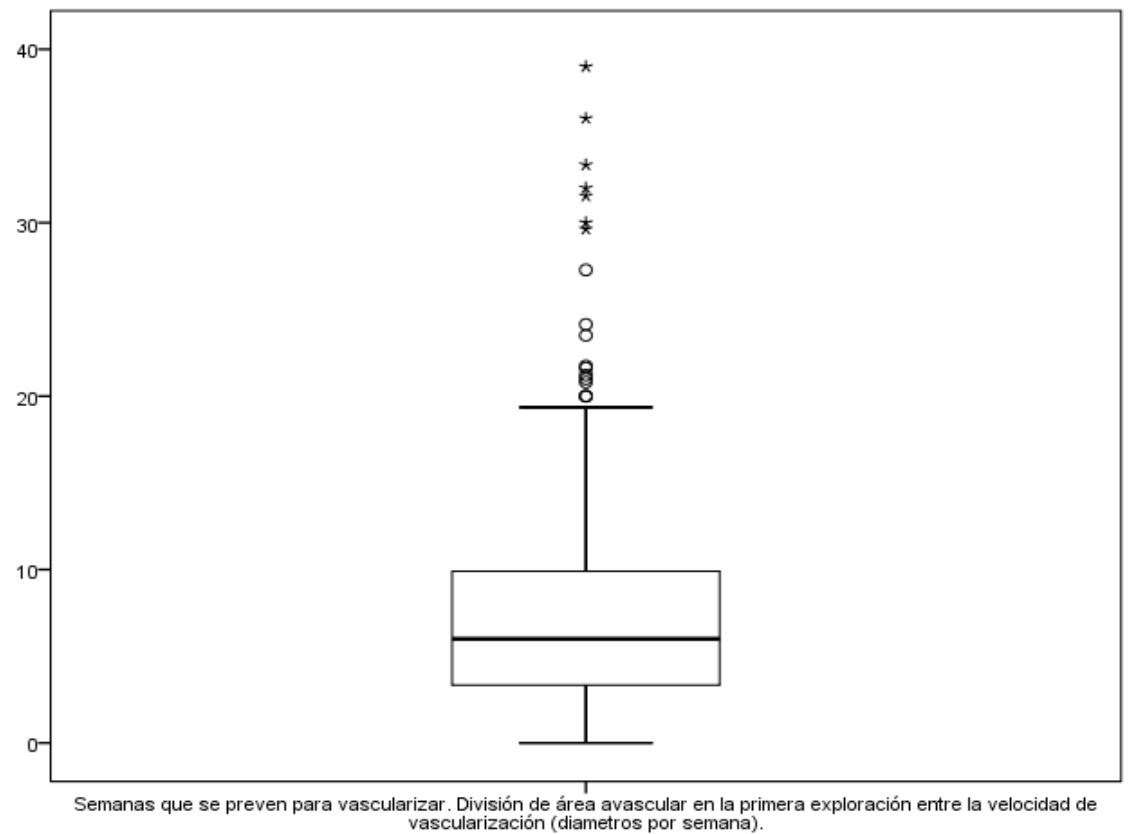


Figura 7. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable semanas en vascularizar en los sujetos de nuestro estudio.

EDAD GESTACIONAL AL NACER

La media de edad gestacional al nacer fue de 28,7 semanas, la mínima fue de 23,4 semanas y el máximo de 34,0 semanas con una desviación típica de 2,0 semanas (Tabla 11).

Tabla 11. Estadísticos descriptivos de la edad gestacional al nacer.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Edad gestacional al nacer (semanas)	276	28,7	29,0	2,0	23,4	34,0	27,0	29,0	30,1

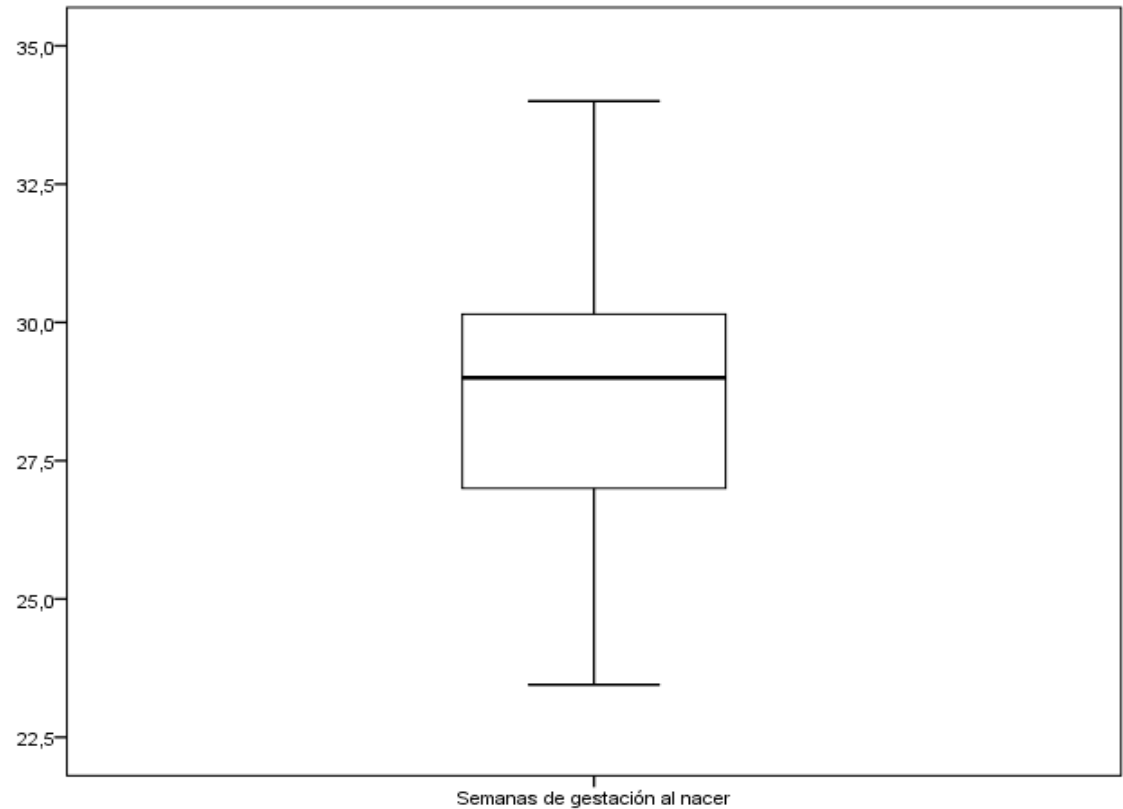


Figura 8. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable edad gestacional al nacer en los sujetos de nuestro estudio.

PESO AL NACER

La media del peso al nacer fue de 1077,2 gramos, el peso mínimo de 505 gramos y el máximo de 1970 gramos, con una desviación típica de 277,1 gramos (Tabla 12).

Tabla 12. Estadísticos descriptivos del peso al nacer.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Peso al nacer (gramos)	276	1077,2	1047,0	277,1	505	1970	885,0	1047,0	1243,0

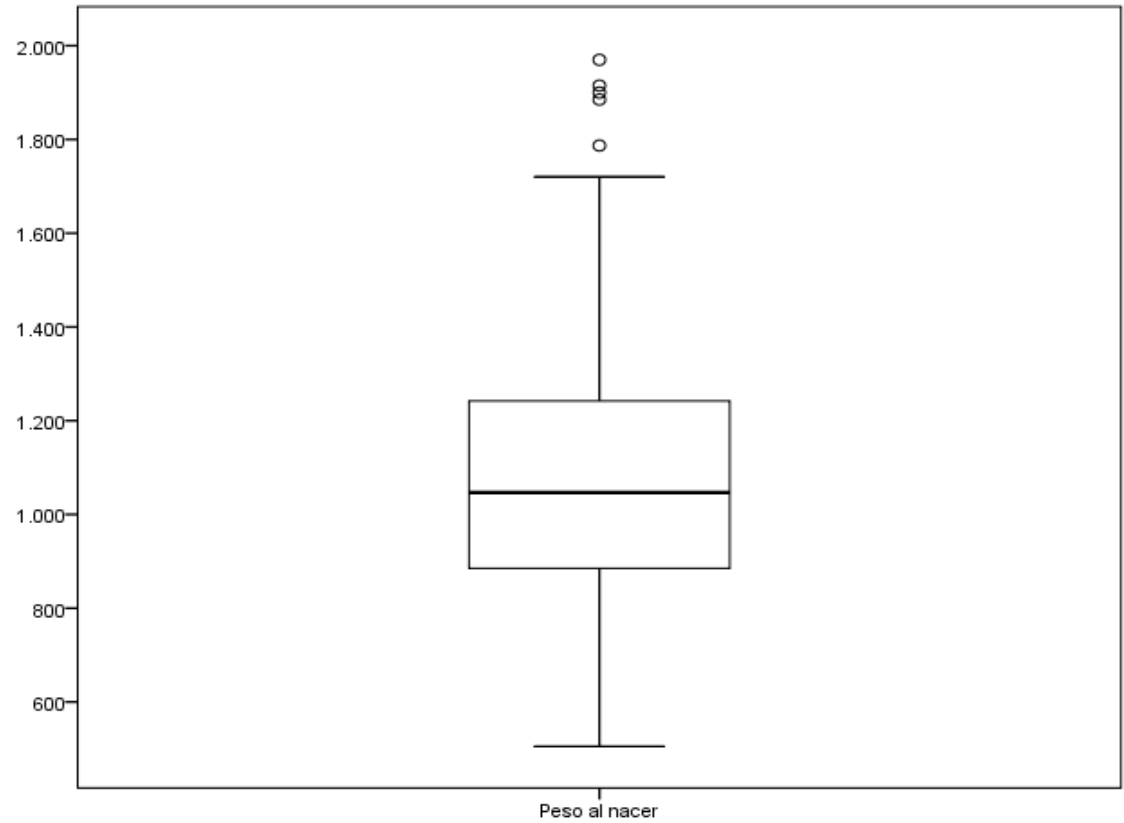


Figura 9. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable peso al nacer en los sujetos de nuestro estudio.

PESO AL NACER DIVIDIDO POR 100

La media del peso al nacer dividido por 100 es de 10,5 gramos, el peso mínimo de 5,0 gramos y el máximo de 19,7 gramos, con una desviación típica del peso de 2,8 gramos (Tabla 13).

Tabla 13. Estadísticos descriptivos del peso al nacer dividido por 100.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Peso al nacer dividido por 100 (gramos)	276	10,8	10,5	2,8	5,0	19,7	8,8	10,5	12,4

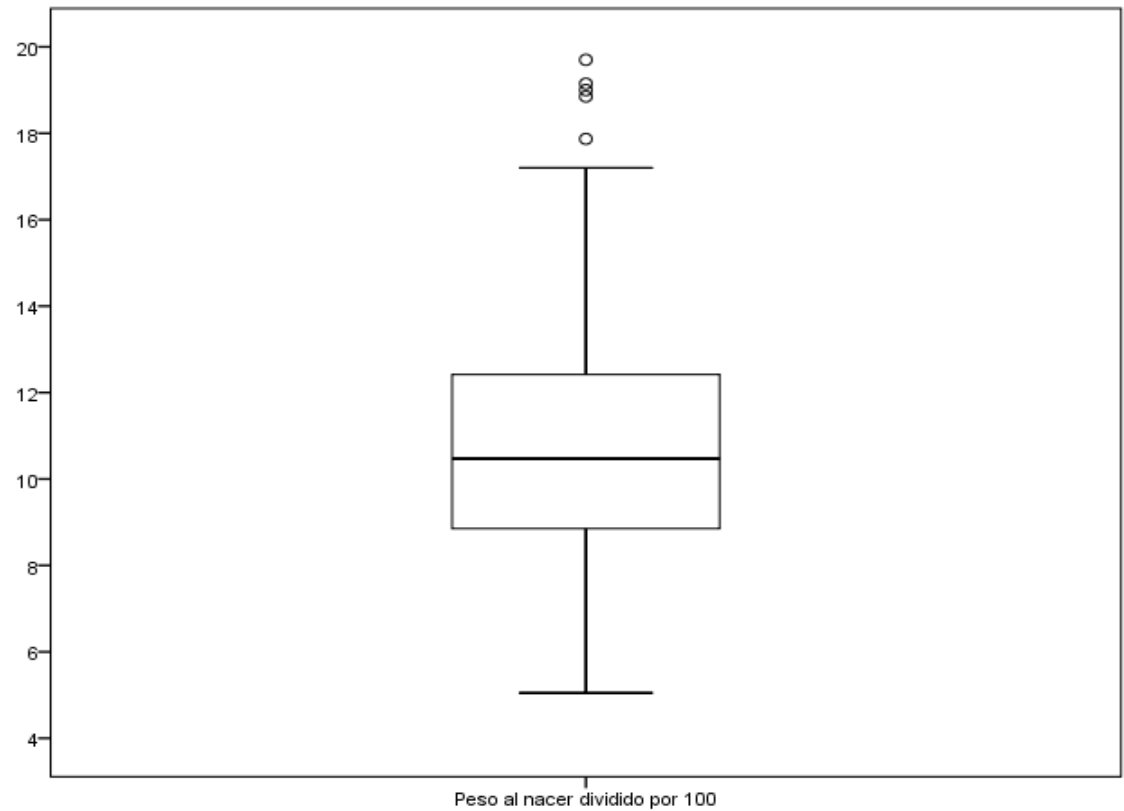


Figura 10. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable peso al nacer dividido por 100 en los sujetos de nuestro estudio.

GANANCIA DE PESO

En la muestra de nuestro estudio, la media de la ganancia de peso fue de 12,4 gramos al día con una desviación típica de 6,0 gramos al día. El mínimo ganado fue de 0,1 gramos al día y el máximo de 39,7 gramos al día (Tabla 14).

Tabla 14. Estadísticos descriptivos de la ganancia de peso.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Ganancia de peso (gramos/día)	276	12,4	11,8	6,0	0,1	39,7	8,5	11,8	15,6

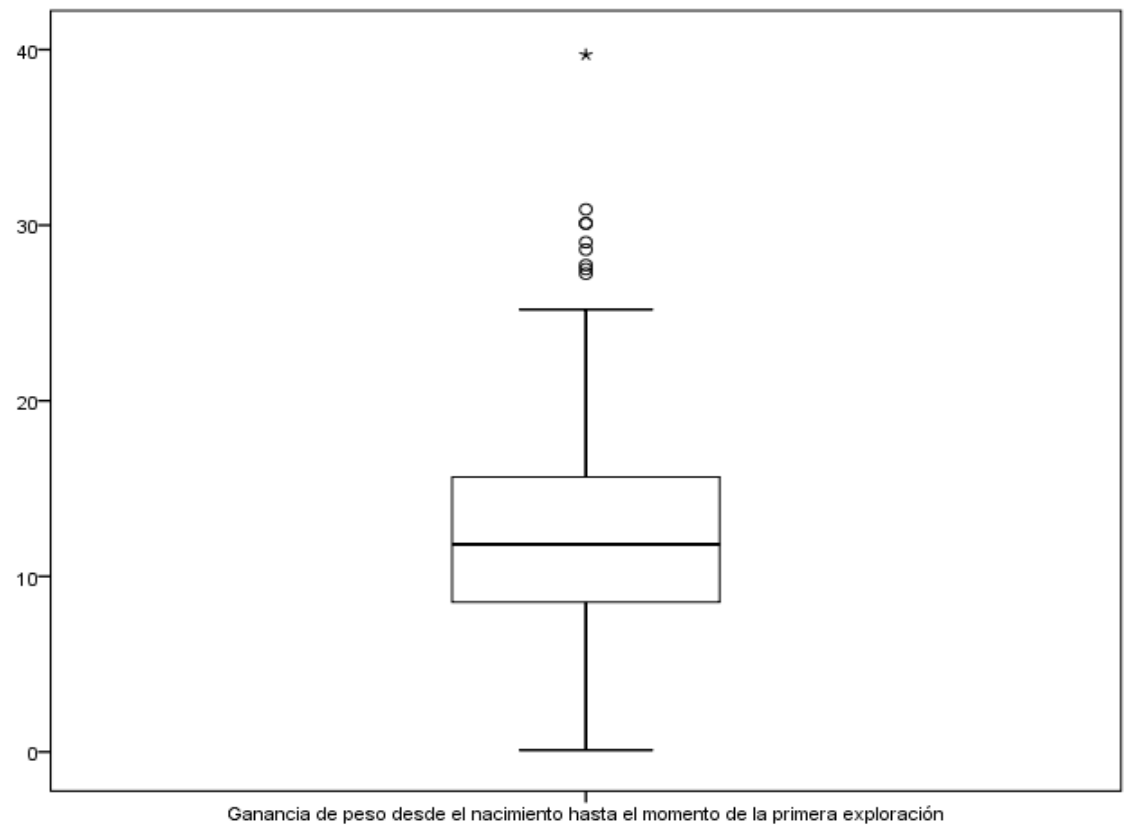


Figura 11. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable ganancia de peso en los sujetos de nuestro estudio.

NÚMERO DE EFECTOS ADVERSOS O COMORBILIDAD

La media del número de efectos adversos fue de 9,4, el mínimo fue de 1 y el máximo fue de 20, con una desviación típica de 3,2 efectos adversos (Tabla 15).

Tabla 15. Estadísticos descriptivos del número de efectos adversos.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Número de efectos adversos	276	9,4	9,0	3,2	1	20	7,0	9,0	12,0

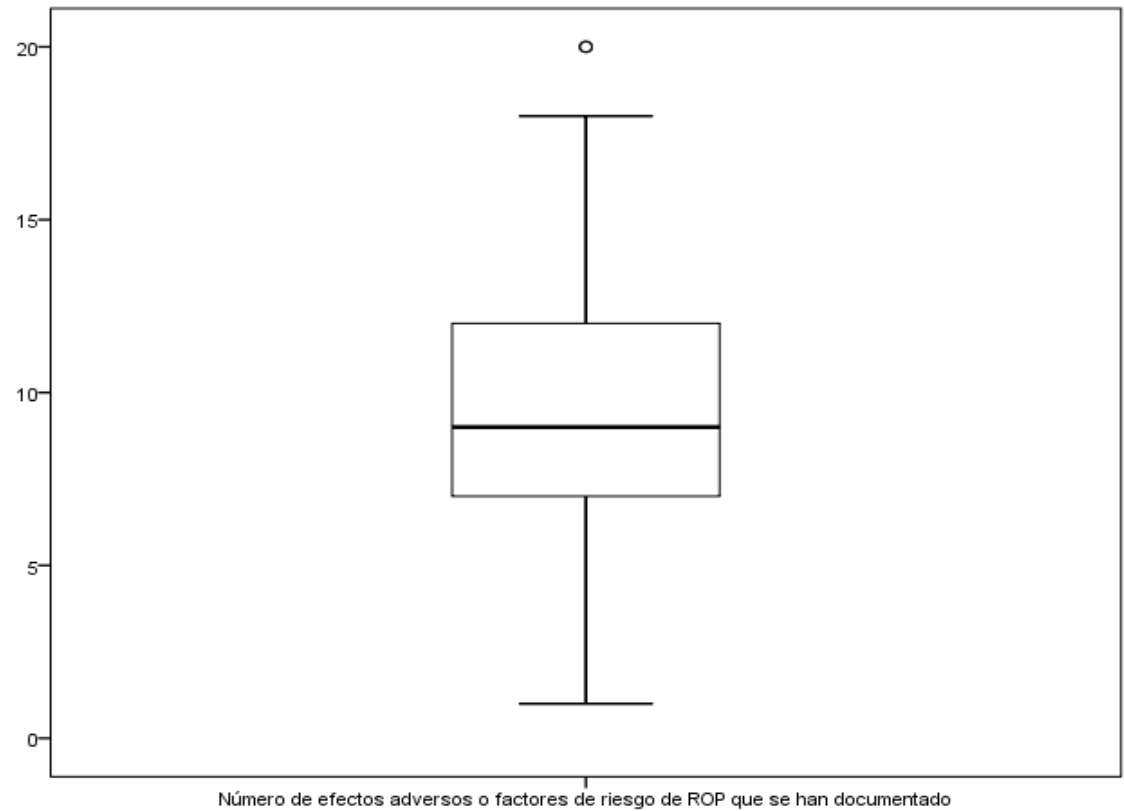


Figura 12. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable número de efectos adversos en los sujetos de nuestro estudio.

OXIGENOTERAPIA CON INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL

La media del tiempo con oxigenoterapia con intubación endotraqueal es de 9,4 días, el tiempo mínimo de oxigenoterapia fue de 0 días y el máximo de 100 días, con una desviación típica de 14,2 días (Tabla 16).

Tabla 16. Estadísticos descriptivos de la oxigenoterapia con intubación endotraqueal.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Oxigenoterapia con intubación endotraqueal (días)	276	9,4	4,0	14,2	0	100	0,0	4,0	11,7

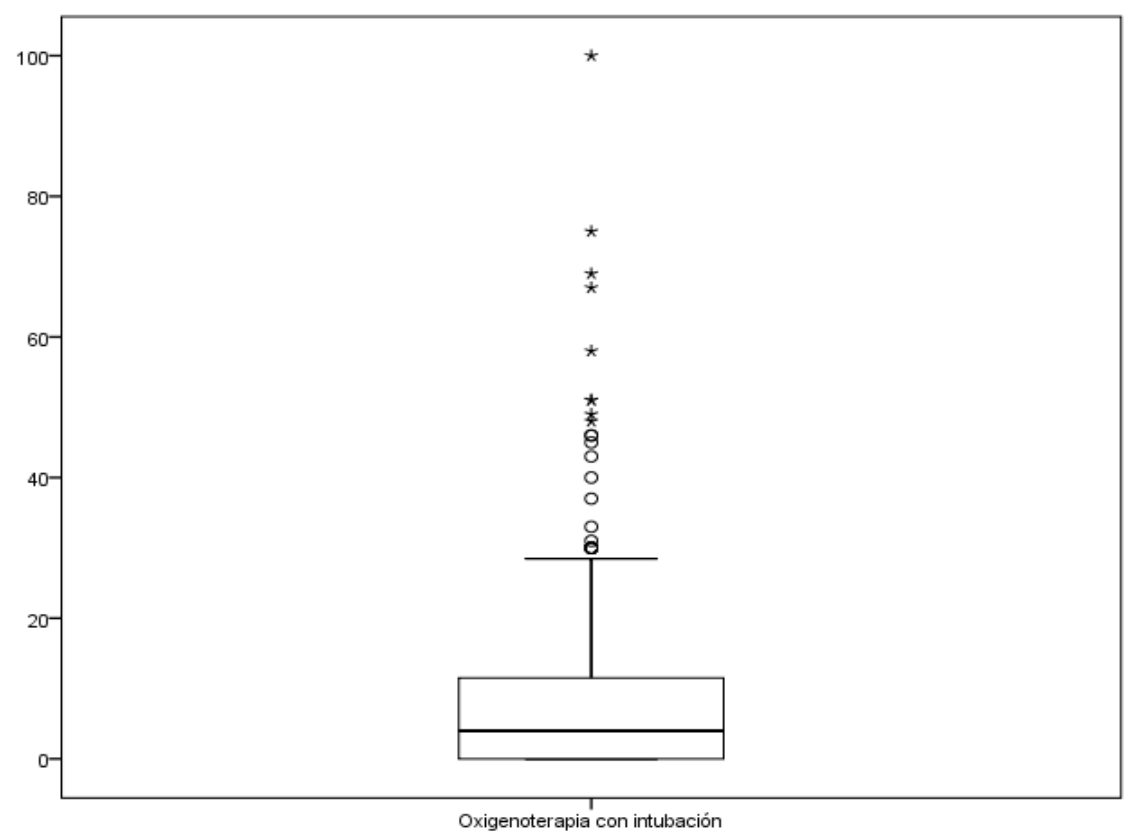


Figura 13. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable oxigenoterapia con intubación endotraqueal en los sujetos de nuestro estudio.

OXIGENOTERAPIA SIN INTUBACIÓN, PERO CON CPAP

La media del tiempo con oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP fue de 9,0 días, el tiempo mínimo fue de 0 días y el tiempo máximo de 65 días, con una desviación típica de 9,2 días (Tabla 17).

Tabla 17. Estadísticos descriptivos de la oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP (días)	276	9,0	6,0	9,2	0	65	3,0	6,0	12,0



Figura 14. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP en los sujetos de nuestro estudio.

OXIGENOTERAPIA SIN INTUBACIÓN, PERO CON CÁNULA NASAL

En la muestra del estudio, la media de oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal fue de 12,3 días con una desviación típica de 13,6 días. El tiempo mínimo fue de 0 días y el máximo de 80 días (Tabla 18).

Tabla 18. Estadísticos descriptivos de la oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal (días)	276	12,3	8,0	13,6	0	80	2,0	8,0	20,0

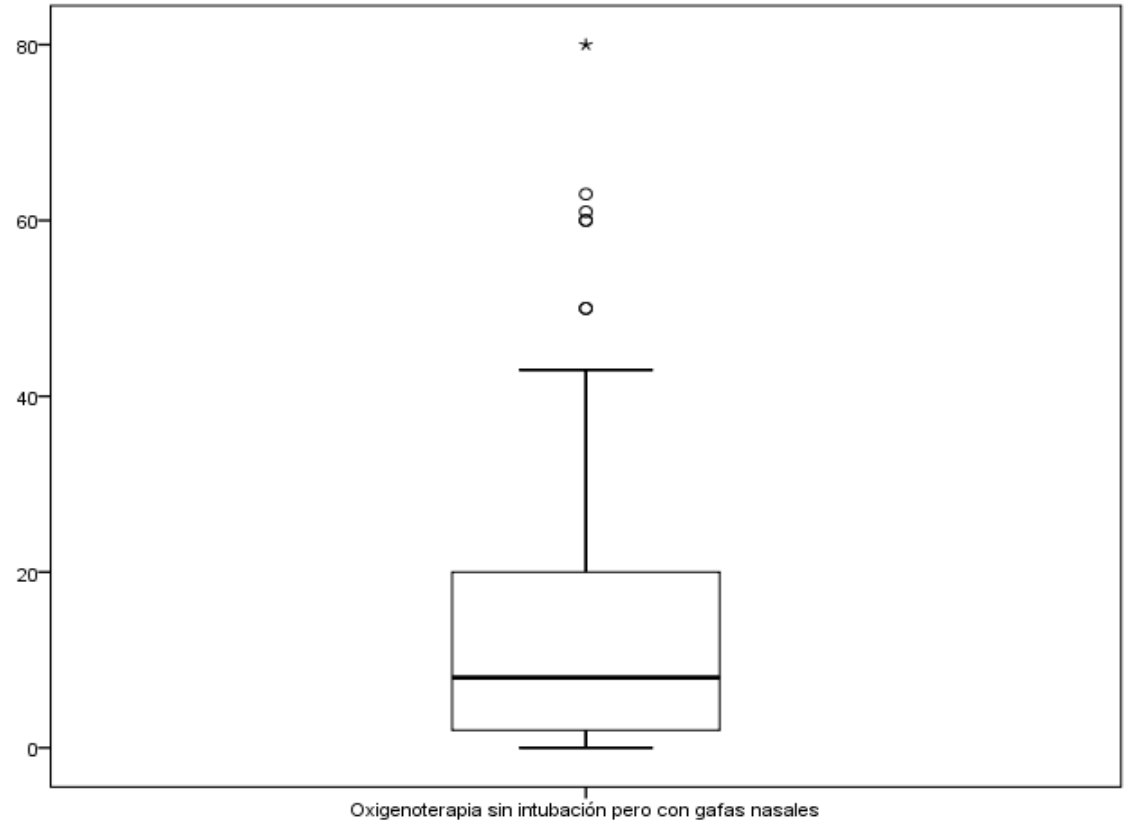


Figura 15. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal en los sujetos de nuestro estudio.

APGAR1

La mediana de Apgar1 es de 6 puntos, el puntaje mínimo es de 0 puntos mientras el máximo es de 10 puntos, con una desviación típica de 2,5 puntos (Tabla 19).

Tabla 19. Estadísticos descriptivos de Apgar1.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Apgar1 (puntos)	276	5,6	6,0	2,5	0	10	4,0	6,0	8,0

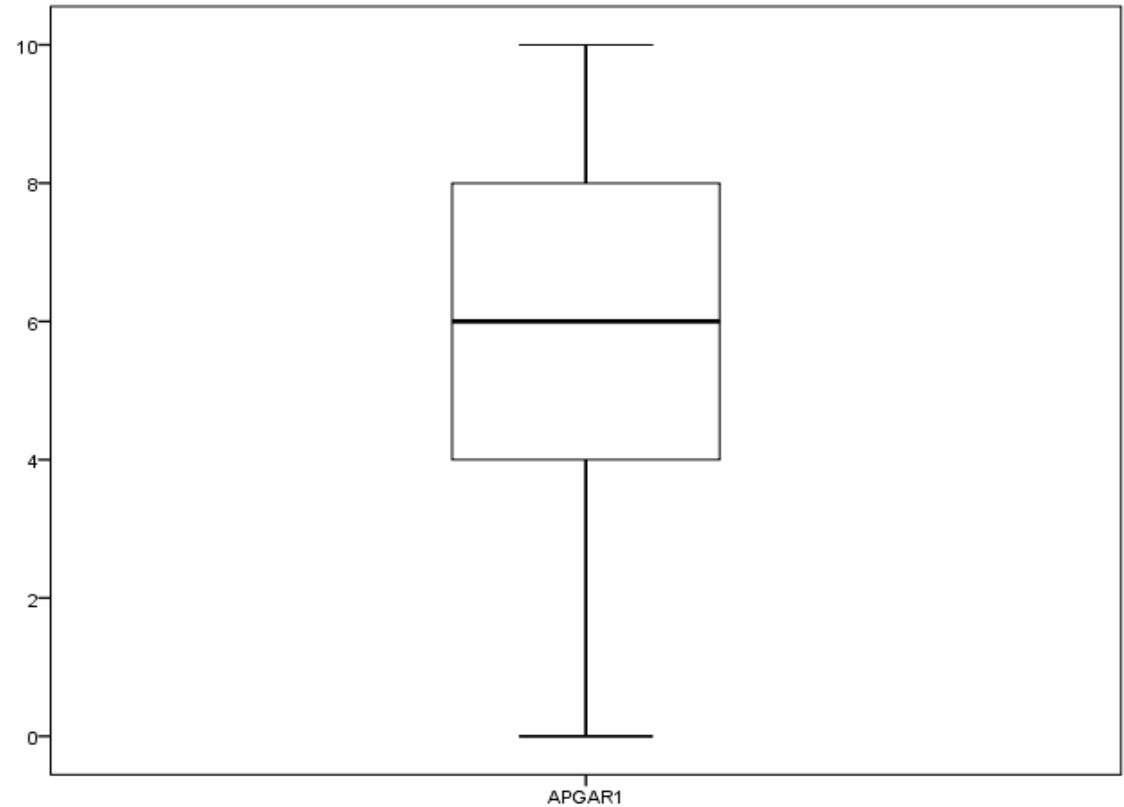


Figura 16. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable Apgar1 en los sujetos de nuestro estudio.

APGAR2

La mediana de Apgar2 fue de 9,0 puntos, el puntaje mínimo fue de 1 punto mientras el máximo fue de 10 puntos, con una desviación típica de 1,9 puntos (Tabla 20).

Tabla 20. Estadísticos descriptivos de Apgar2.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Apgar2 (puntos)	276	8,0	9,0	1,9	1	10	7,0	9,0	9,0

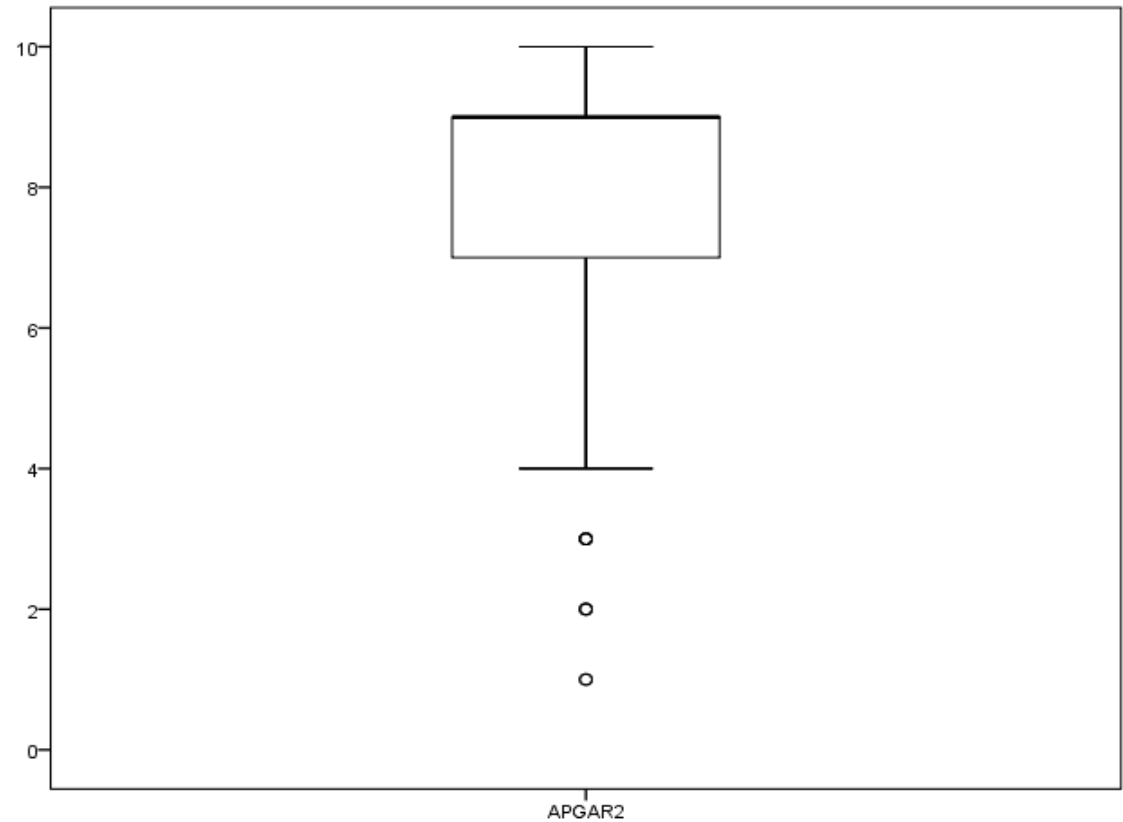


Figura 17. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable Apgar2 en los sujetos de nuestro estudio.

EDAD DE LA MADRE

La media de edad de la madre es de 31,8 años, la edad mínima de 15 años y la máxima de 46 años, con una desviación típica de 5,9 años (Tabla 21).

Tabla 21. Estadísticos descriptivos de la edad de la madre.

Variable	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50	75
Edad de la madre (años)	276	31,8	32,0	5,9	15	46	28,0	32,0	36,0

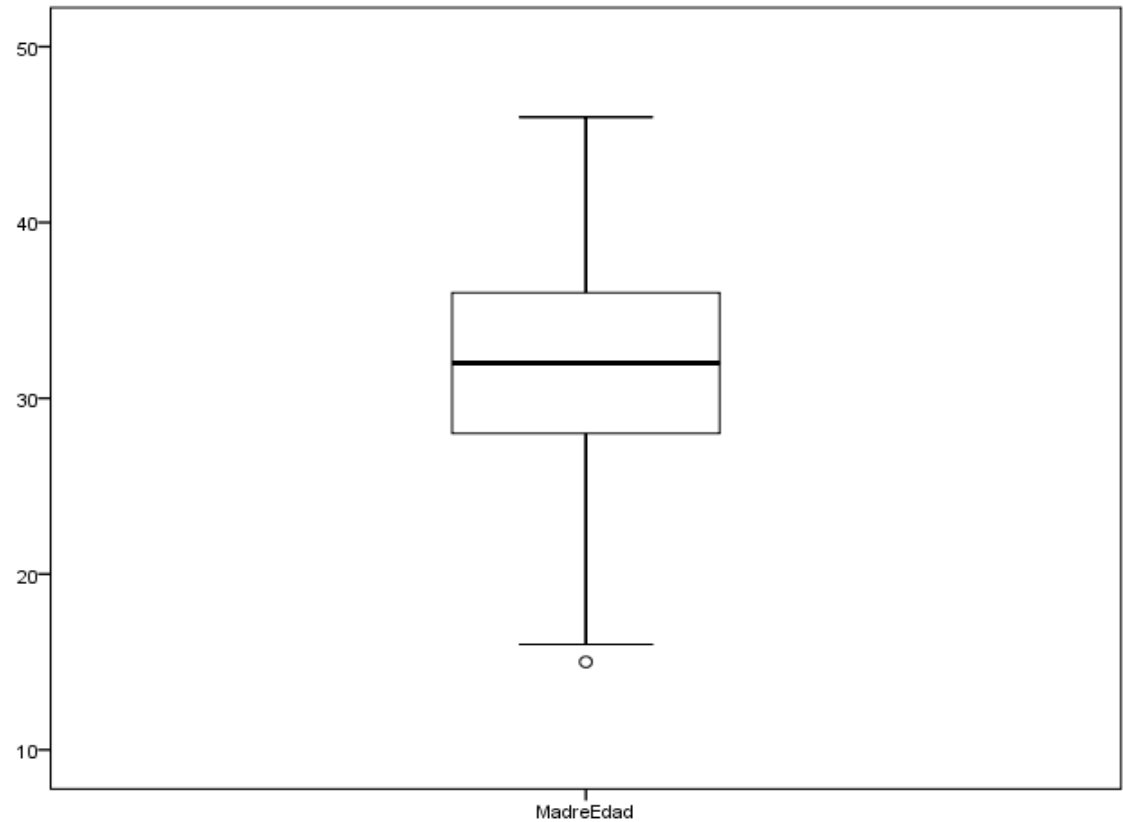


Figura 18. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable edad de la madre en los sujetos de nuestro estudio.

6.1.2. VARIABLES CUALITATIVAS

RETINOPATÍA DEL PREMATURO QUE PRECISÓ TRATAMIENTO

Observamos que 228 sujetos de la muestra (82,6%) no precisaron tratamiento para la retinopatía, mientras que 48 sujetos (17,4%) sí fueron tratados (Tabla 22).

Tabla 22. Estadísticos descriptivos de ROP que precisó tratamiento.

		Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento ROP	No tratamiento ROP	228	82,6
	ROP tratada	48	17,4
	Total	276	100,0

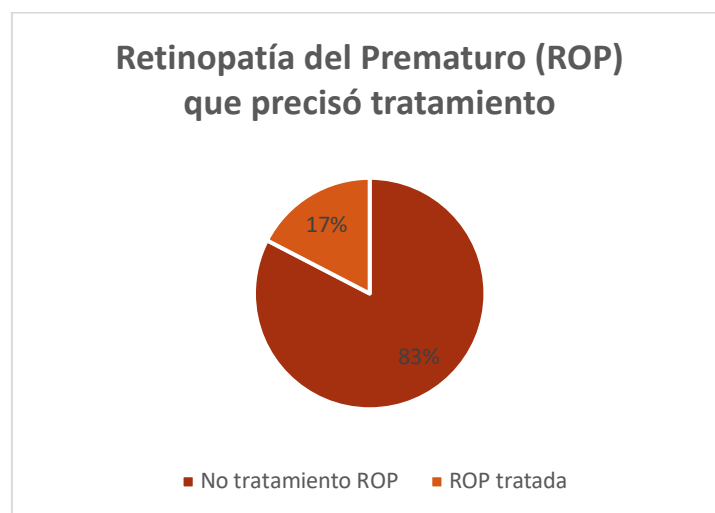


Figura 19. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable ROP que precisó tratamiento en los sujetos de nuestro estudio.

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

De los sujetos que forman parte de la muestra, 157 (56,9%) no presentan retinopatía del prematuro y 119 (43,1%) sí presentan la enfermedad (Tabla 23).

Tabla 23. Estadísticos descriptivos de la presencia de retinopatía del prematuro en los sujetos estudiados.

		Frecuencia	Porcentaje
ROP	Ausencia	157	56,9
	Presencia	119	43,1
	Total	276	100,0

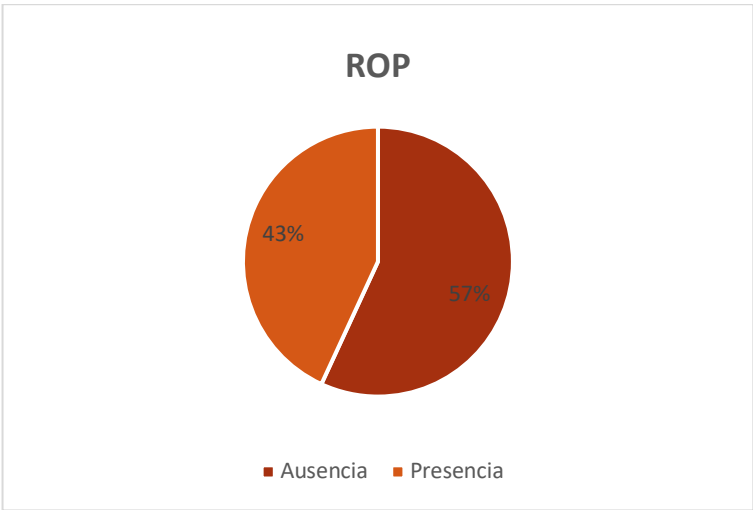


Figura 20. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable retinopatía del prematuro en los sujetos de nuestro estudio.

GRADO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Del total de 276 sujetos que integran la muestra, 157 (56,9%) presentaron ausencia de retinopatía o ROP grado 0, 38 (13,8%) presentaron grado 1 de ROP, 23 (8,3%) presentaron grado 2 de ROP y 58 (20,7%) presentaron grado 3 (Tabla 24).

Tabla 24. Estadísticos descriptivos del grado de ROP.

		Frecuencia	Porcentaje
Grado ROP	0	157	56,9
	1	38	13,8
	2	23	8,3
	3	58	21
	Total	276	100,0

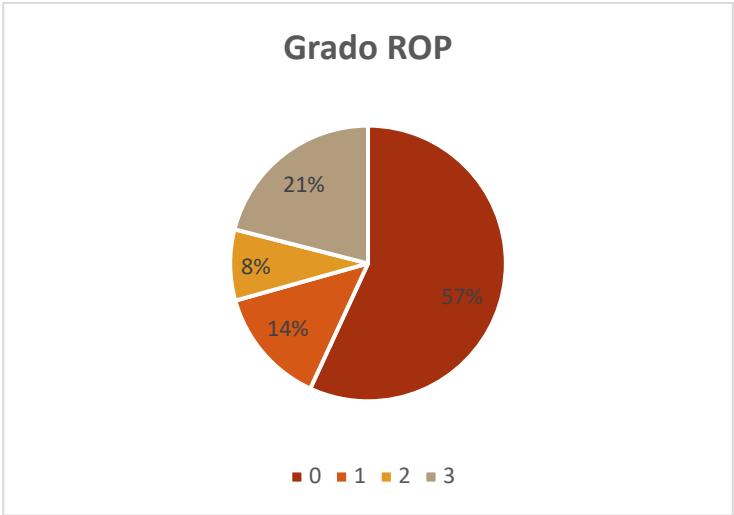


Figura 21. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable grado de ROP en los sujetos de nuestro estudio.

VELOCIDAD DE VASCULARIZACIÓN MENOR O MAYOR DE 0,5

Del total de 276 sujetos que constituyen la muestra, 185 (67%) prematuros tuvieron una velocidad de vascularización mayor o igual de 0,5 diámetros por semana y 91 (33%) tuvieron una velocidad menor (Tabla 25).

Tabla 25. Estadísticos descriptivos de la velocidad de vascularización menor o mayor de 0,5.

		Frecuencia	Porcentaje
Velocidad de vascularización	Mayor o igual 0,5 diam/sem	185	67,0
	Menor 0,5 diam/sem	91	33,0
	Total	276	100,0

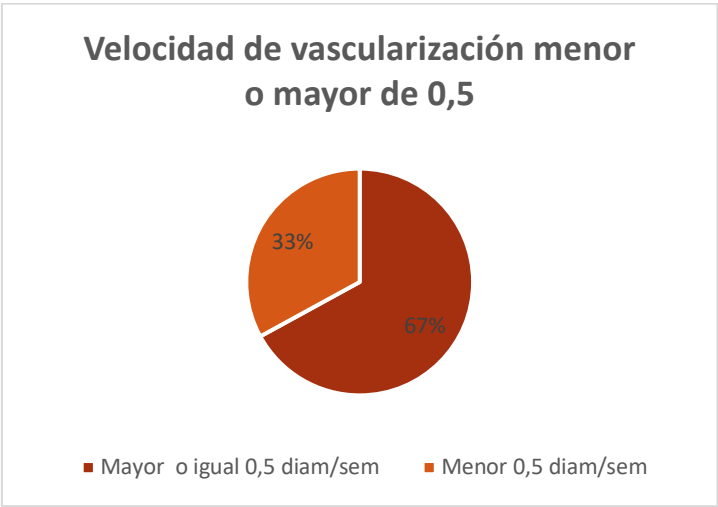


Figura 22. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable velocidad de vascularización menor o mayor de 0,5 en los sujetos de nuestro estudio.

SEXO DEL PREMATURO

Observamos que 146 (52,9%) neonatos de la muestra son niños y 130 (47,1%) son niñas (Tabla 26).

Tabla 26. Estadísticos descriptivos del sexo del prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	146	52,9
	Femenino	130	47,1
	Total	276	100,0

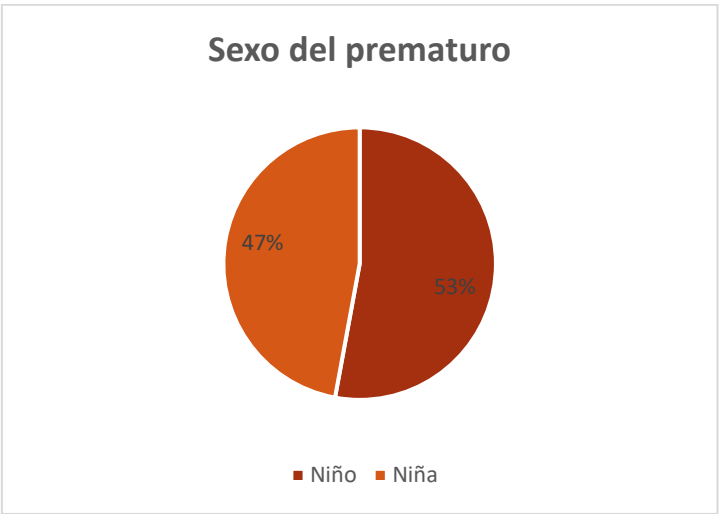


Figura 23. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable sexo en los sujetos de nuestro estudio.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Del total de los prematuros de la muestra, 56 (20,3%) sujetos no se diagnosticaron de displasia broncopulmonar, 88 (31,9%) presentaron un grado leve o moderado y 132 (47,8%) un grado severo (Tabla 27).

Tabla 27. Estadísticos descriptivos de la displasia broncopulmonar en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
DBP	Ausencia	56	20,3
	Grado leve y moderado	88	31,9
	Grado severo	132	47,8
	Total	276	100,0

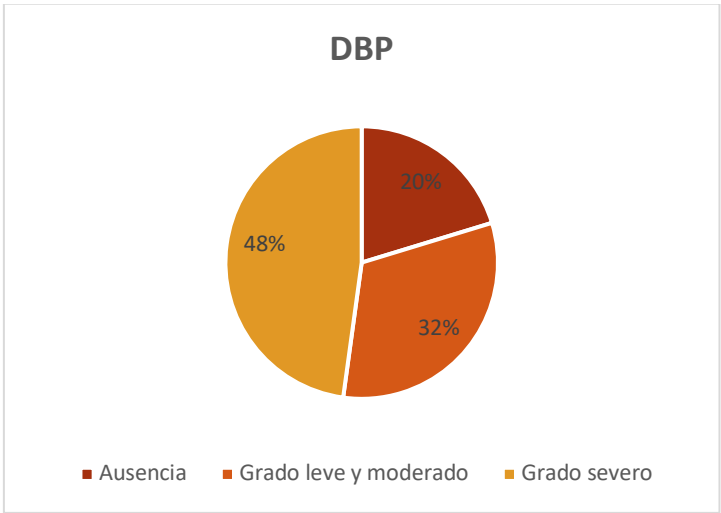


Figura 24. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable displasia broncopulmonar en los sujetos de nuestro estudio.

ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA

Observamos que 57 (20,7%) sujetos de la muestra no presentaron enfermedad de la membrana hialina, mientras que 219 (79,3%) sí la presentaron (Tabla 28).

Tabla 28. Estadísticos descriptivos de la enfermedad de la membrana hialina en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad de la membrana hialina	Ausencia	56	20,3
	Presencia	220	79,7
	Total	276	100,0

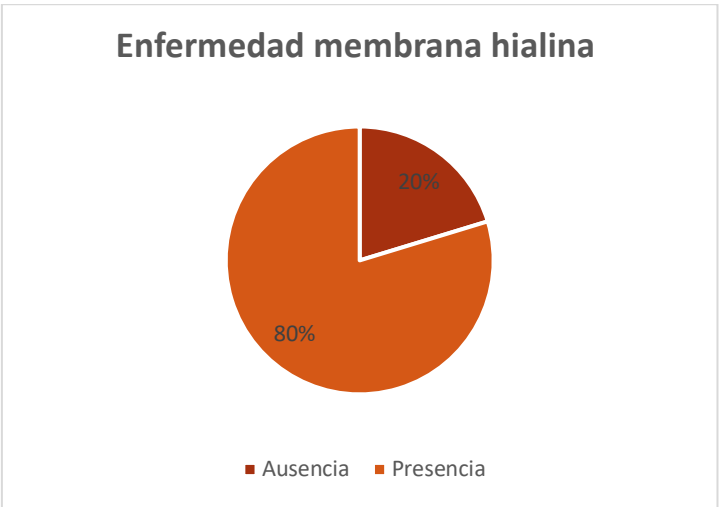


Figura 25. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable enfermedad de la membrana hialina en los sujetos de nuestro estudio.

GRADO DE ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA

De la muestra total del estudio, 56 (20,3%) de los prematuros no presentaron la enfermedad de la membrana hialina, 18 (6,5%) manifestaron el grado 1, 70 (25,4%) sujetos manifestaron el grado 2, 94 (34,1%) el grado 3 y 38 (13,8%) el grado 4 (Tabla 29).

Tabla 29. Estadísticos descriptivos del grado de enfermedad de la membrana hialina en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Grado de membrana hialina	No	56	20,3
	Grado 1	18	6,5
	Grado 2	70	25,4
	Grado 3	94	34,1
	Grado 4	38	13,8
	Total	276	100,0

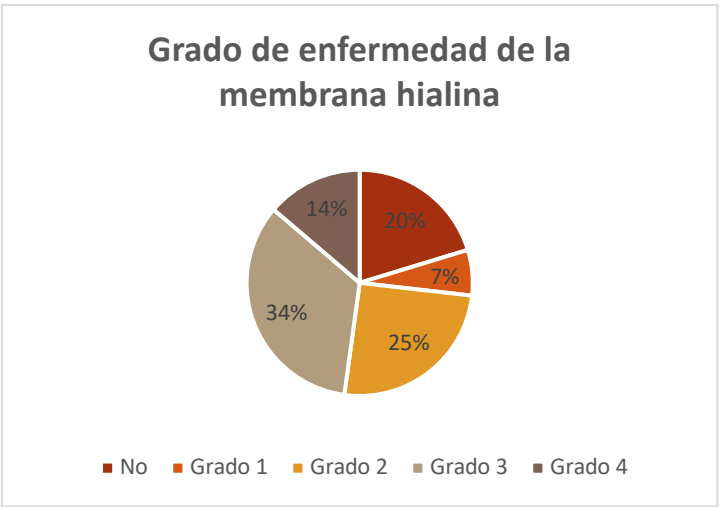


Figura 26. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable grado de enfermedad de la membrana hialina en los sujetos de nuestro estudio.

ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA LEVE O GRAVE

El 52,2% (144) de los sujetos no fueron diagnosticados de enfermedad de la membrana hialina o la presentaron en un grado 1 ó 2, en cambio el 47,8% (132) manifestaron un grado 3 ó 4 de la enfermedad (Tabla 30).

Tabla 30. Estadísticos descriptivos de la enfermedad de la membrana hialina leve o grave en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad de la membrana hialina leve o grave	Ausencia o leve (grado 1 ó 2)	144	52,2
	Grave (grado 3 ó 4)	132	47,8
	Total	276	100,0

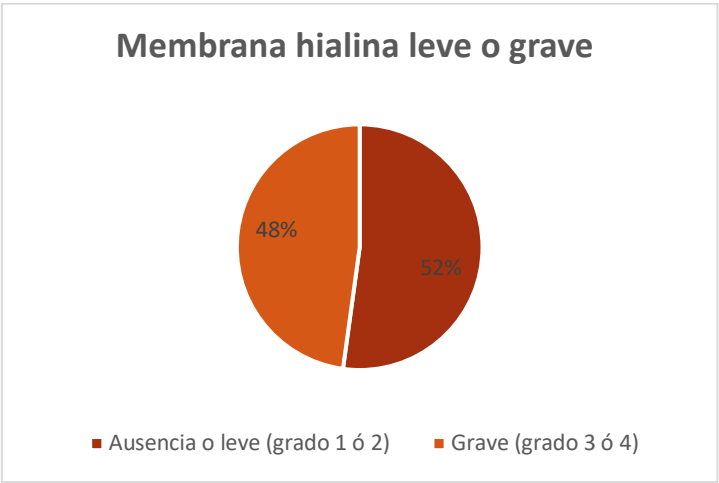


Figura 27. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable enfermedad de la membrana hialina leve o grave en los sujetos de nuestro estudio.

APNEA

De los sujetos que forman parte de la muestra, a 237 (85,9%) no se diagnosticó apnea, pero a 39 (14,1%) sí (Tabla 31).

Tabla 31. Estadísticos descriptivos de apnea en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Apnea	Ausencia	237	85,9
	Presencia	39	14,1
	Total	276	100,0

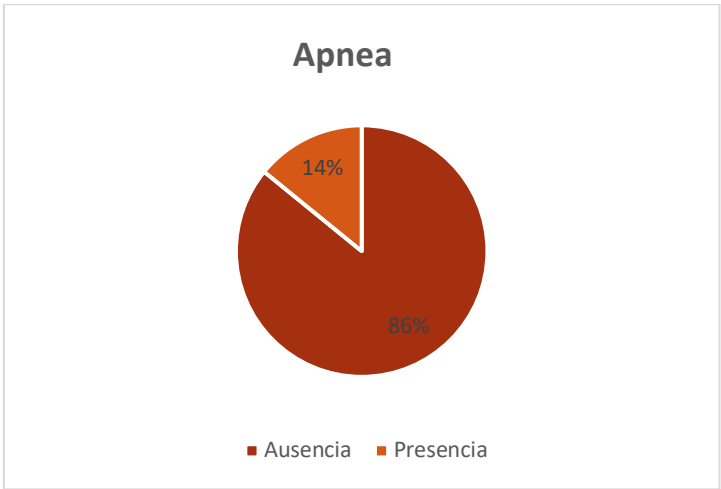


Figura 28. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable apnea en los sujetos de nuestro estudio.

SEPSIS

Observamos que 163 sujetos de la muestra (59,1%) no presentaron sepsis, mientras que 113 sujetos (40,9%) sí la presentaron (Tabla 32).

Tabla 32. Estadísticos descriptivos de sepsis en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Sepsis	Ausencia	163	59,1
	Presencia	113	40,9
	Total	276	100,0

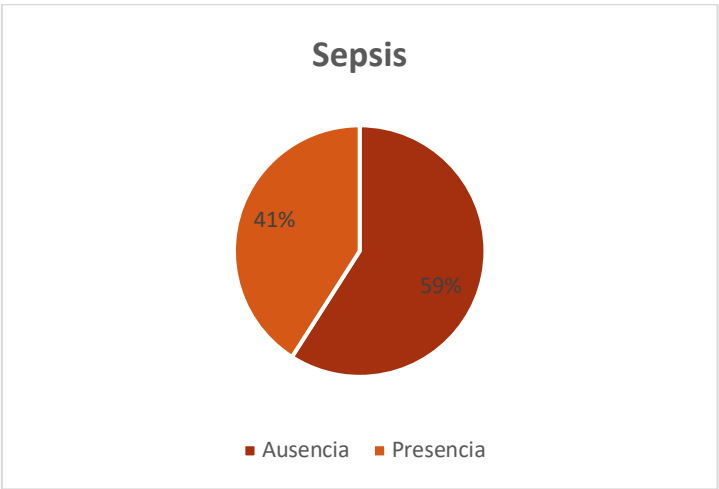


Figura 29. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable sepsis en los sujetos de nuestro estudio.

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Del total de 276 sujetos que constituyen la muestra, 216 (78,3%) prematuros no tuvieron un *ductus* arterioso persistente y 60 (21,7%) sí lo tuvieron (Tabla 33).

Tabla 33. Estadísticos descriptivos del *ductus* arterioso persistente en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Ductus arterioso persistente	Ausencia	216	78,3
	Presencia	60	21,7
	Total	276	100,0



Figura 30. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable *ductus* arterioso persistente en los sujetos de nuestro estudio.

HEMORRAGIA CEREBRAL

Observamos que a 235 (85,1%) neonatos de la muestra no se les determinó hemorragia cerebral en cambio, a 41 (14,9%) sí (Tabla 34).

Tabla 34. Estadísticos descriptivos de la hemorragia cerebral en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia cerebral	Ausencia	235	85,1
	Presencia	41	14,9
	Total	276	100,0

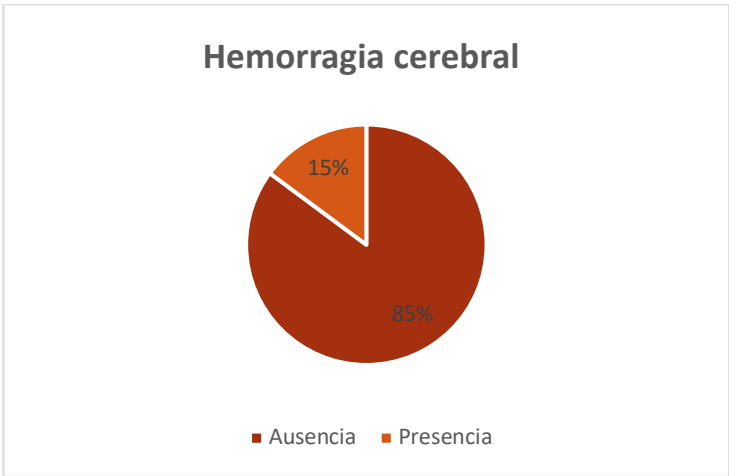


Figura 31. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable hemorragia cerebral en los sujetos de nuestro estudio.

GRADO DE HEMORRAGIA CEREBRAL

Del total de los prematuros de la muestra, 235 (85,1%) sujetos no se diagnosticaron de hemorragia cerebral, 14 (5,1%) prematuros se clasificaron como grado 1, 19 (6,9%) como grado 2, 5 (1,8%) como grado 3 y 3 (1,1%) sujetos como grado 4 (Tabla 35).

Tabla 35. Estadísticos descriptivos del grado de hemorragia cerebral en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Grado de hemorragia cerebral	Ausencia	235	85,1
	1	14	5,1
	2	19	6,9
	3	5	1,8
	4	3	1,1
	Total	276	100,0

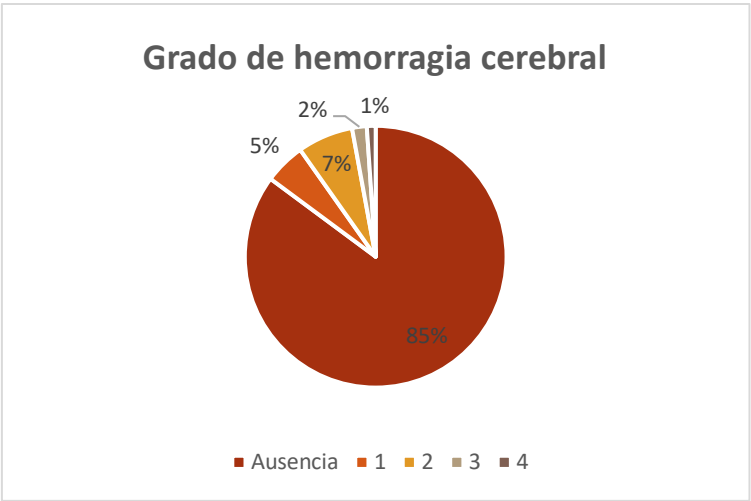


Figura 32. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable grado de hemorragia cerebral en los sujetos de nuestro estudio.

OTRA PATOLOGÍA CEREBRAL

Observamos que a 202 (73,2%) sujetos de la muestra no se les determinó ninguna otra patología cerebral por neuroimagen, mientras que a 74 (26,8%) sí (Tabla 36).

Tabla 36. Estadísticos descriptivos de otra patología cerebral en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Otra patología cerebral	Ausencia	202	73,2
	Presencia	74	26,8
	Total	276	100,0

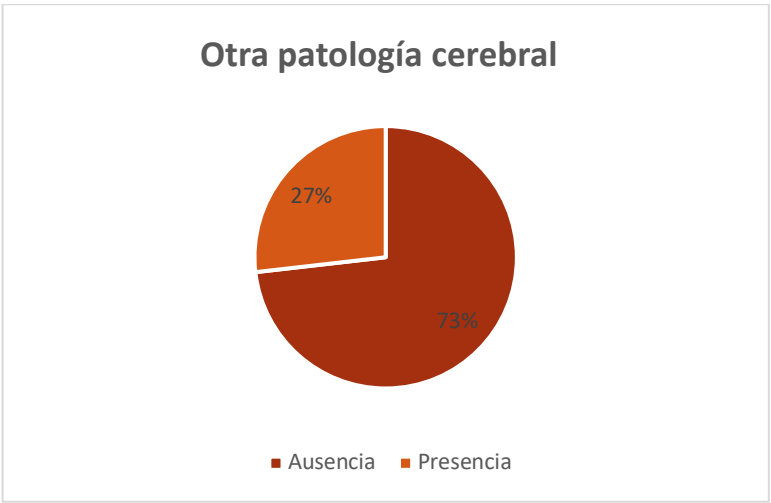


Figura 33. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable otra patología cerebral en los sujetos de nuestro estudio.

DRENAJE EXTERNO

De la muestra total del estudio, 267 (96,7%) de los prematuros no precisaron un drenaje externo, pero 9 (3,3%) sí precisaron de su implantación (Tabla 37).

Tabla 37. Estadísticos descriptivos de drenaje externo en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Drenaje externo	Ausencia	267	96,7
	Presencia	9	3,3
	Total	276	100,0



Figura 34. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable drenaje externo en los sujetos de nuestro estudio.

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

El 84,8% (234) de los sujetos no se trataron del *ductus* arterioso persistente, en cambio el 15,2% (42) se trató (Tabla 38).

Tabla 38. Estadísticos descriptivos del tratamiento del *ductus* arterioso persistente en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento del <i>ductus</i>	No tratado	234	84,8
	Tratado	42	15,2
	Total	276	100,0



Figura 35. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable tratamiento del *ductus* arterioso persistente en los sujetos de nuestro estudio.

TRATAMIENTO CON TEOFILINA O CAFEÍNA

De los sujetos que forman parte de la muestra, con 114 (41,3%) no se empleó la teofilina ni la cafeína, pero con 162 (58,7%) sí (Tabla 39).

Tabla 39. Estadísticos descriptivos del tratamiento con teofilina o cafeína en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Teofilina o cafeína	No tratado	114	41,3
	Tratado	162	58,7
	Total	276	100,0



Figura 36. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable tratamiento con teofilina o cafeína en los sujetos de nuestro estudio.

TRATAMIENTO CON SURFACTANTE

Observamos que 191 sujetos de la muestra (69,2%) no recibieron terapia con surfactante, mientras que 85 sujetos (30,8%) sí la recibieron (Tabla 40).

Tabla 40. Estadísticos descriptivos del tratamiento con surfactante en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Surfactante	No tratado	191	69,2
	Tratado	85	30,8
	Total	276	100,0

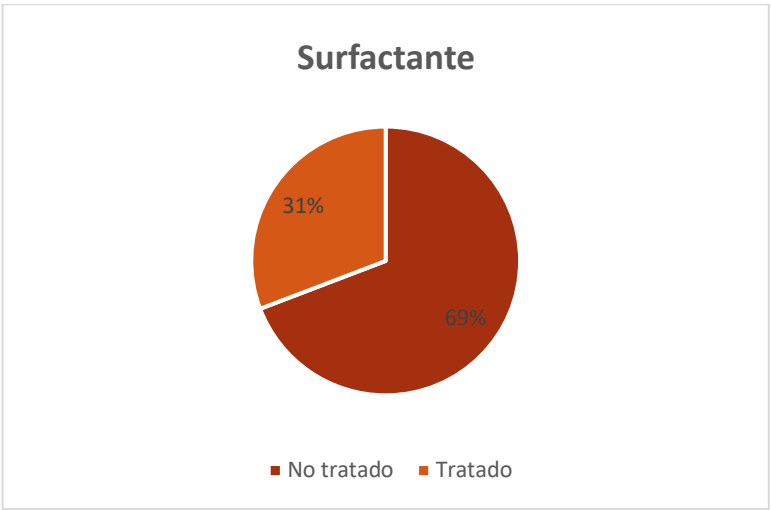


Figura 37. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable tratamiento con surfactante en los sujetos de nuestro estudio.

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

Observamos que a 120 (43,5%) sujetos de la muestra no se les administró ninguna transfusión sanguínea, mientras que a 156 (56,5%) sí (Tabla 41).

Tabla 41. Estadísticos descriptivos de transfusión sanguínea.

		Frecuencia	Porcentaje
Transfusiones sanguíneas	No tratado	120	43,5
	Tratado	156	56,5
	Total	276	100,0



Figura 38. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable transfusiones sanguíneas en los sujetos de nuestro estudio.

TIPO DE PARTO (VAGINAL O POR CESÁREA)

Del total de 276 sujetos que constituyen la muestra, 62 (22,5%) prematuros son fruto de un parto vaginal y 214 (77,5%) provienen de un parto por cesárea (Tabla 42).

Tabla 42. Estadísticos descriptivos del tipo de parto (vaginal o por cesárea) en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de parto	Vaginal	62	22,5
	Cesárea	214	77,5
	Total	276	100,0

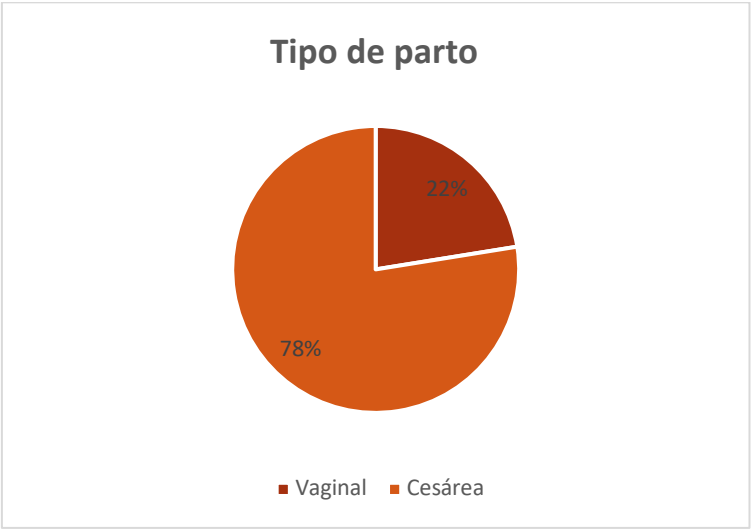


Figura 39. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable tipo de parto (vaginal o por cesárea) en los sujetos de nuestro estudio.

TIPO DE EMBARAZO (SIMPLE O GEMELAR MEJOR/PEOR)

Observamos que 174 (63,0%) neonatos de la muestra provienen de un embarazo simple, 52 (18,8%) de un embarazo gemelar siendo el gemelo considerado con mejor salud y 50 (18,1%) provienen de un embarazo gemelar y se consideraron como el hermano gemelo con peor estado de salud (Tabla 43).

Tabla 43. Estadísticos descriptivos del tipo de embarazo (simple o gemelar mejor/peor) en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de embarazo	Embarazo simple	174	63,0
	Embarazo gemelar (mejor salud)	50	18,1
	Embarazo gemelar (peor salud)	52	18,8
	Total	276	100,0

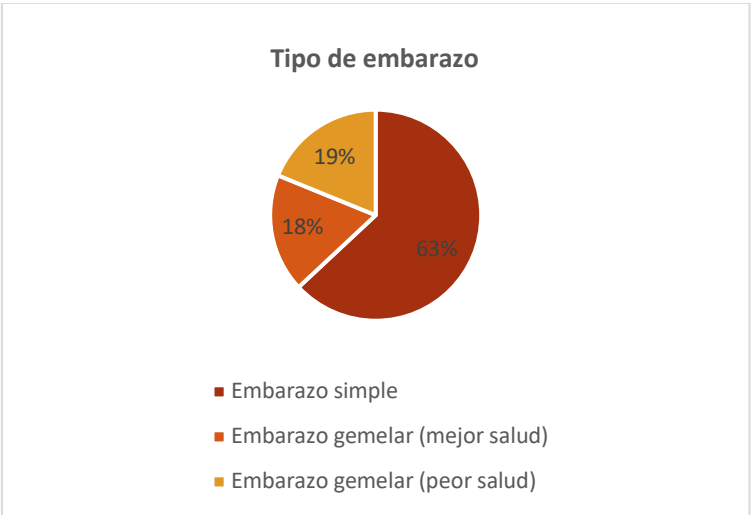


Figura 40. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable tipo de embarazo (simple o gemelar mejor/peor) los sujetos de nuestro estudio.

PREMATUROS SIMPLES O GEMELOS CON MEJOR SALUD VERSUS GEMELOS CON PEOR SALUD

Del total de los prematuros de la muestra, 224 (81,2%) sujetos son fruto de un embarazo simple o gemelar pero clasificado como gemelo con mejor salud que la de su hermano y 52 (18,8%) son fruto de un embarazo gemelar y se fueron clasificados como hermano gemelo con peor salud (Tabla 44).

Tabla 44. Estadísticos descriptivos de los prematuros simples o gemelos con mejor salud versus gemelos con peor salud en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Mejor versus peor salud	Embarazo simple o gemelo mejor salud	224	81,2
	Gemelo peor salud	52	18,8
	Total	276	100,0

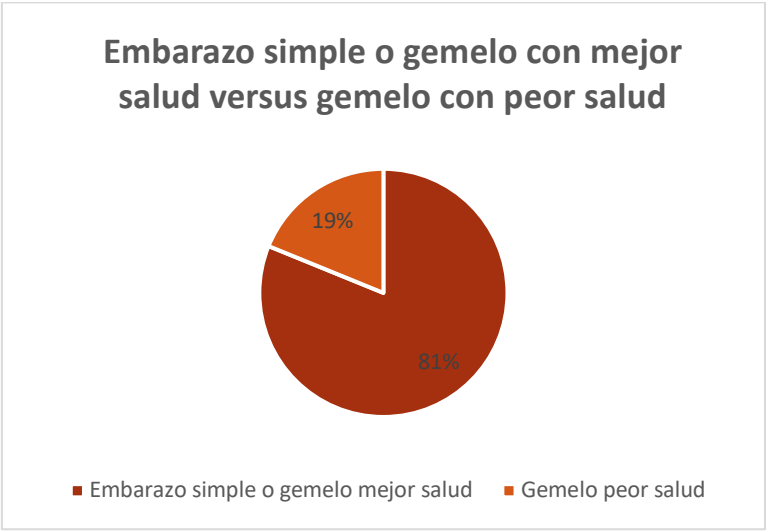


Figura 41. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable prematuros simples o gemelos con mejor salud versus gemelos con peor salud en los sujetos de nuestro estudio.

HERMANO GEMELO FALLECIDO

Observamos que 256 (92,8%) sujetos de la muestra no tuvieron un hermano gemelo fallecido, mientras que 20 (7,2%) sí (Tabla 45).

Tabla 45. Estadísticos descriptivos de hermano gemelo fallecido de los prematuros.

		Frecuencia	Porcentaje
Hermano gemelo fallecido	No tiene	256	92,8
	Tiene	20	7,2
	Total	276	100,0



Figura 42. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable hermano gemelo fallecido en los sujetos de nuestro estudio.

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO (ECLAMPSIA O PREECLAMPSIA)

De los sujetos que forman parte de la muestra, 224 (81,2%) no tienen una madre con antecedente de enfermedad hipertensiva durante su embarazo en el contexto de una eclampsia o preeclampsia, pero las madres de 52 (18,8%) prematuros sí la presentaron (Tabla 46).

Tabla 46. Estadísticos descriptivos de la enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia o eclampsia) en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Preeclampsia o eclampsia	Ausente	224	81,2
	Presente	52	18,8
	Total	276	100,0

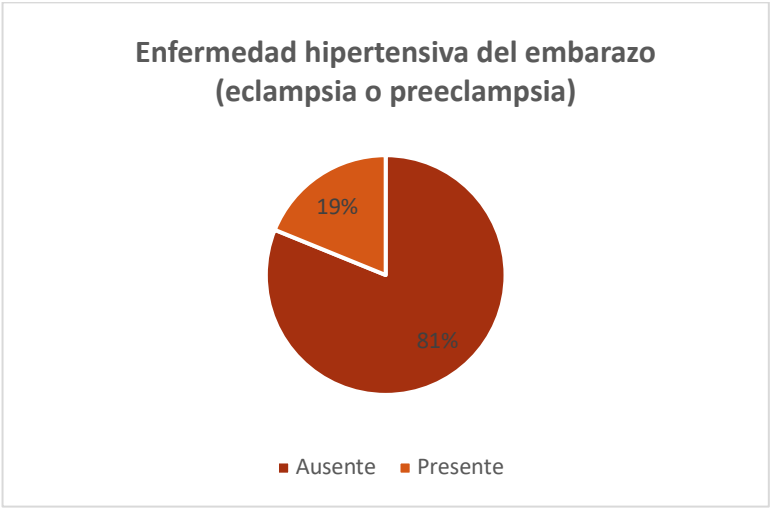


Figura 43. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia o eclampsia) en los sujetos de nuestro estudio.

MADRE ADICTA A DROGAS

Observamos que 272 sujetos de la muestra (98,6%) no tuvieron una madre adicta a drogas, mientras que 4 sujetos (1,4%) sí tuvieron una madre adicta (Tabla 47).

Tabla 47. Estadísticos descriptivos de madre adicta a drogas en el prematuro.

		Frecuencia	Porcentaje
Madre adicta a drogas	No	272	98,6
	Sí	4	1,4
	Total	276	100,0

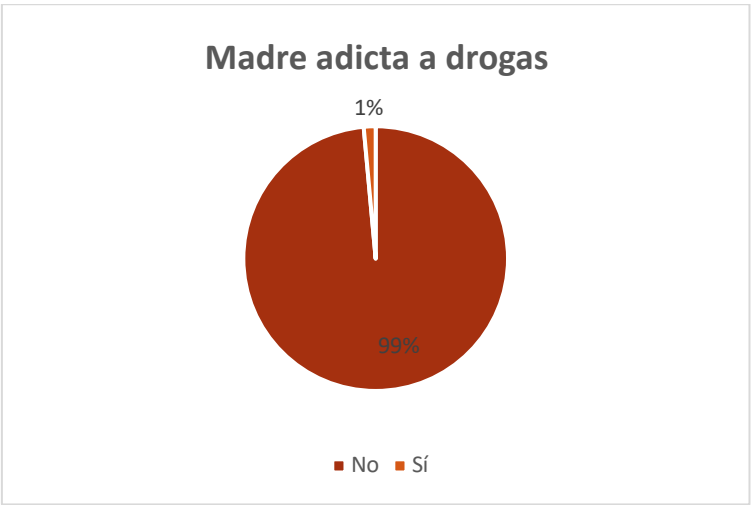


Figura 44. Diagrama de sectores que representa la distribución de la frecuencia de la variable madre adicta a drogas en los sujetos de nuestro estudio.

6.2. ANÁLISIS INFERENCIAL SEGÚN LA ROP TRATADA

6.2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE Y REGRESIONES LOGÍSTICAS INDIVIDUALES

6.2.1.1. VARIABLES CUANTITATIVAS

EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO DEL GRADO MÁXIMO DE ROP

La media de la edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP en los pacientes tratados es significativamente mayor (37,3 semanas) que la media de los pacientes que presentaron una ROP que no precisó tratamiento (35,9 semanas) ($p=0,002$) (Tabla 48).

Tabla 48. Estadísticos descriptivos de la edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP (semanas)	No tratamiento	228	35,9	35,7	2,7	29	45
	Tratamiento	48	37,3	37,1	2,6	30	45

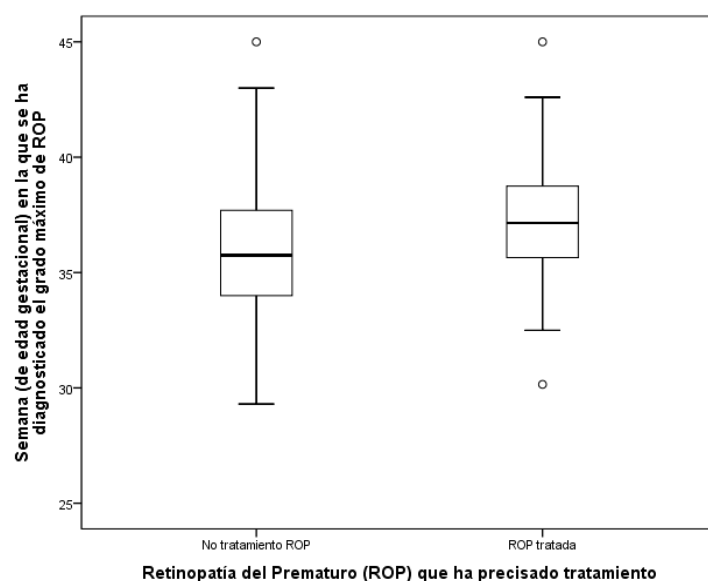


Figura 45. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La semana de edad gestacional en la que se ha diagnosticado el grado máximo de ROP se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía que requiera tratamiento, siendo su OR cruda = 1,2, con un IC al 95% [1,1-1,3]. Por lo tanto, por cada semana que aumenta la edad gestacional en la que se ha diagnosticado el grado máximo de retinopatía el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 1,2 veces, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p = 0,002$ (Tabla 49).

Tabla 49. Resultados de la regresión logística individual de la variable edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Edad gestacional al diagnóstico del grado máximo de ROP	276	0,002	1,2	1,1	1,3	F. Riesgo

ÁREA AVASCULAR DE LA RETINA

Hemos analizado la relación entre el área avascular de la retina y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. Encontramos que aquellos prematuros que no precisaron tratamiento para la ROP presentan una media del área avascular retiniano más baja (3,1 diámetros de disco) que la media de los pacientes que presentaron una ROP que sí precisó tratamiento (5,3 diámetros de disco) (Tabla 50).

Tabla 50. Estadísticos descriptivos del área avascular de la retina según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Área avascular de la retina (diámetros de disco)	No tratamiento	228	3,1	3,0	1,4	0,0	8,0
	Tratamiento	48	5,3	6,0	1,6	2,0	8,0

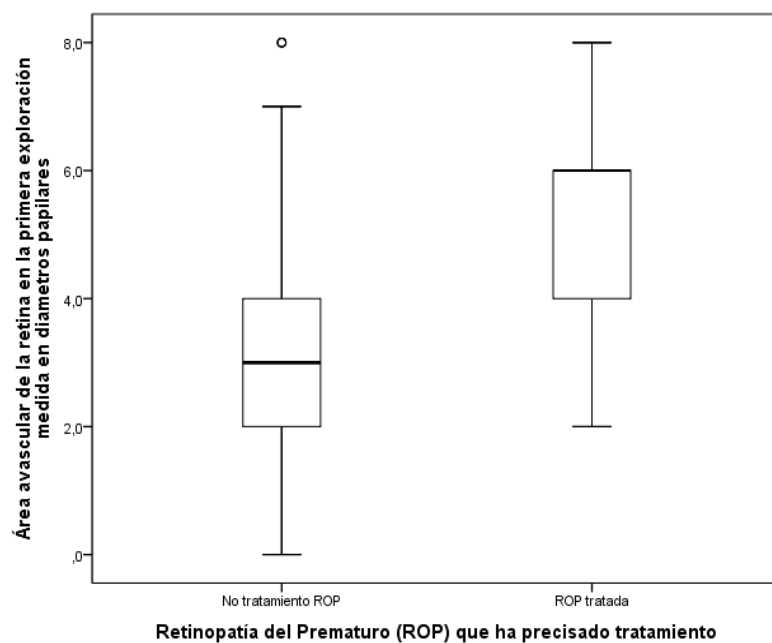


Figura 46. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable área avascular de la retina según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

El área avascular de la retina medida en la primera exploración se manifiesta como un factor de riesgo a presentar la ROP que precisa tratamiento, siendo su OR = 2,3, con un IC al 95% [1,8-2,8]. Por lo tanto, por cada diámetro de disco que aumenta el área avascular, el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 2,3 veces, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 51).

Tabla 51. Resultados de la regresión logística individual de la variable área avascular de la retina para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Área avascular de la retina	276	0,000	2,3	1,8	2,8	F. Riesgo

VELOCIDAD DE VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA

En cuanto a la relación entre la velocidad de vascularización retiniana y la ROP tratada, encontramos en los prematuros que no precisaron tratamiento una velocidad media mayor (0,6 diámetros de disco por semana) que aquellos prematuros que fueron tratados de su ROP (0,3 diámetros de disco por semana) (Tabla 52). Mediante la prueba U de Mann-Whitney, se deduce que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada.

Tabla 52. Estadísticos descriptivos de la velocidad de vascularización de la retina según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Velocidad de vascularización de la retina (diámetros de disco/semana)	No tratamiento	228	0,6	0,6	0,2	0,2	1,5
	Tratamiento	48	0,3	0,3	0,2	0,01	1,2

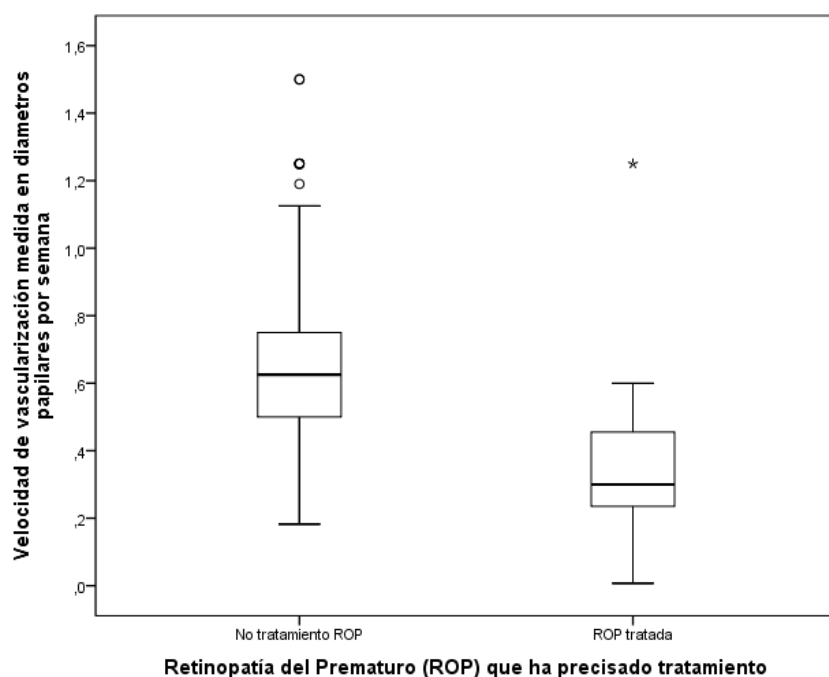


Figura 47. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable velocidad de vascularización de la retina según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La velocidad de vascularización retiniana se manifiesta como un factor de protección a presentar el evento de estudio, siendo su OR = 0,0005, con un IC al 95% [0,000045-0,0055]. Por lo tanto, por cada diámetro papilar/semana que aumenta la velocidad, el riesgo de presentar ROP tratada se reduce en un 99,95%, siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 53).

Tabla 53. Resultados de la regresión logística individual de la variable velocidad de vascularización de la retina para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Velocidad de vascularización de la retina	276	0,000	0,0005	0,00005	0,006	F. Protección

SEMANAS EN VASCULARIZAR

Respecto a la relación entre las semanas previstas en vascularizar la retina y la ROP tratada, observamos que en aquellos niños que no requirieron tratamiento la media en completar la vascularización era menor (5,9 semanas) en comparación con los niños que necesitaron tratamiento para su ROP (17,4 semanas). Existen diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,000$ calculada con la ayuda de la prueba U de Mann-Whitney (Tabla 54).

Tabla 54. Estadísticos descriptivos de las semanas en vascularizar según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Semanas en vascularizar	No tratamiento	228	5,9	5,0	4,0	0,0	29,6
	Tratamiento	48	17,4	15,0	7,7	6,9	39,0

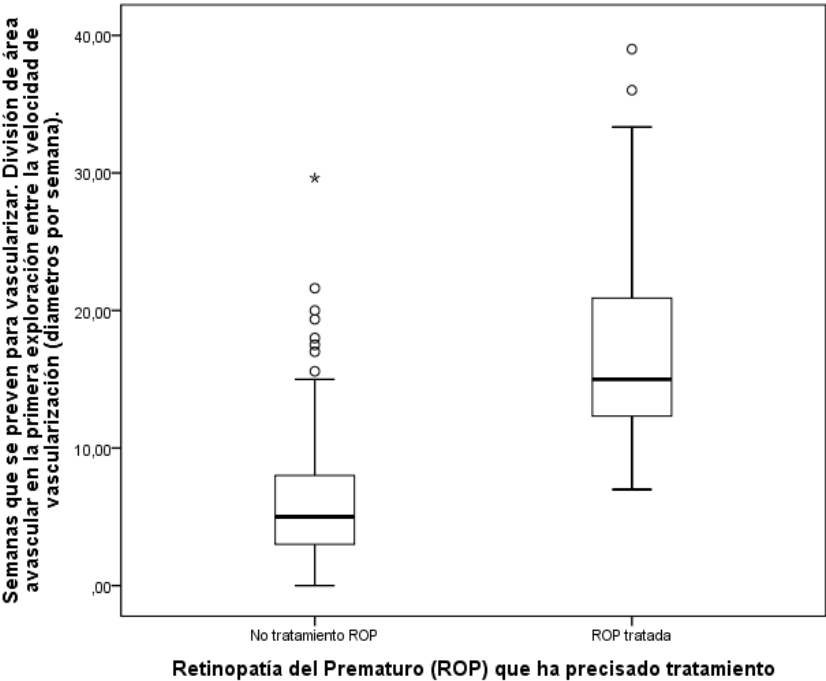


Figura 48. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable semanas en vascularizar según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

El tiempo previsto en completar la vascularización retiniana se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía que requiera ser tratada, siendo su OR = 1,4, con un IC al 95% [1,3-1,5]. Por lo tanto, por cada semana que aumenta el tiempo previsto en vascularizar, el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 1,4 veces, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 55).

Tabla 55. Resultados de la regresión logística individual de la variable semanas que se prevén en vascularizar para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Semanas en vascularizar	276	0,000	1,4	1,3	1,5	F. Riesgo

EDAD GESTACIONAL AL NACER

Si analizamos la relación entre la edad gestacional al nacimiento y la ROP tratada o no, apreciamos que la media de edad gestacional en los niños no tratados es superior (28,9 semanas) a la media de los niños que sí necesitaron ser tratados (27,3 semanas). Existe una relación estadísticamente significativa con una $p = 0,000$ calculada por medio de la prueba U de Mann-Whitney (Tabla 56).

Tabla 56. Estadísticos descriptivos de la edad gestacional al nacer según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad gestacional al nacer (semanas)	No tratamiento	228	28,9	29,1	1,9	24,0	34,0
	Tratamiento	48	27,3	27,0	2,1	23,4	31,1

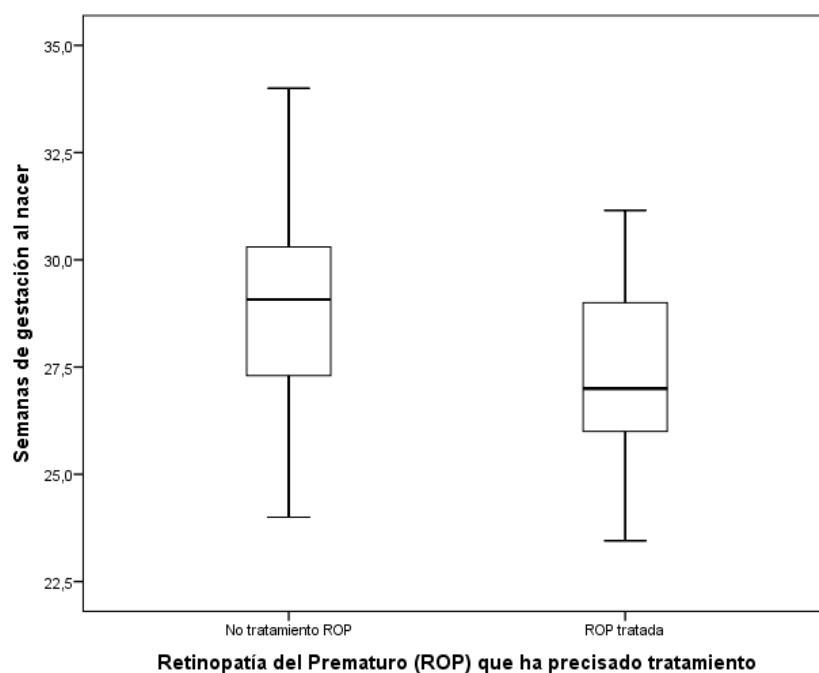


Figura 49. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable edad gestacional al nacer según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La edad gestacional se manifiesta como un factor de protección a presentar una retinopatía subsidiaria de tratamiento, siendo su OR = 0,6, con un IC al 95% [0,5-0,8]. Por lo tanto, por cada semana que aumenta la edad gestacional, el riesgo de presentar ROP tratada se reduce en un 36,3%, siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativa, $p < 0,001$ (Tabla 57).

Tabla 57. Resultados de la regresión logística individual de la variable edad gestacional para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Edad gestacional	276	0,000	0,6	0,5	0,8	F. Protección

PESO AL NACER

Se ha analizado la relación entre el peso al nacer y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. La media del peso en los pacientes no tratados es más grande (1114,4 gramos) que la media de los pacientes que presentaron una ROP que precisó tratamiento (900,8 gramos) (Tabla 58).

Tabla 58. Estadísticos descriptivos del peso al nacer según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Peso al nacer (gramos)	No tratamiento	228	1114,4	1070,5	265,8	505	1970
	Tratamiento	48	900,8	829,5	263,8	537	1546

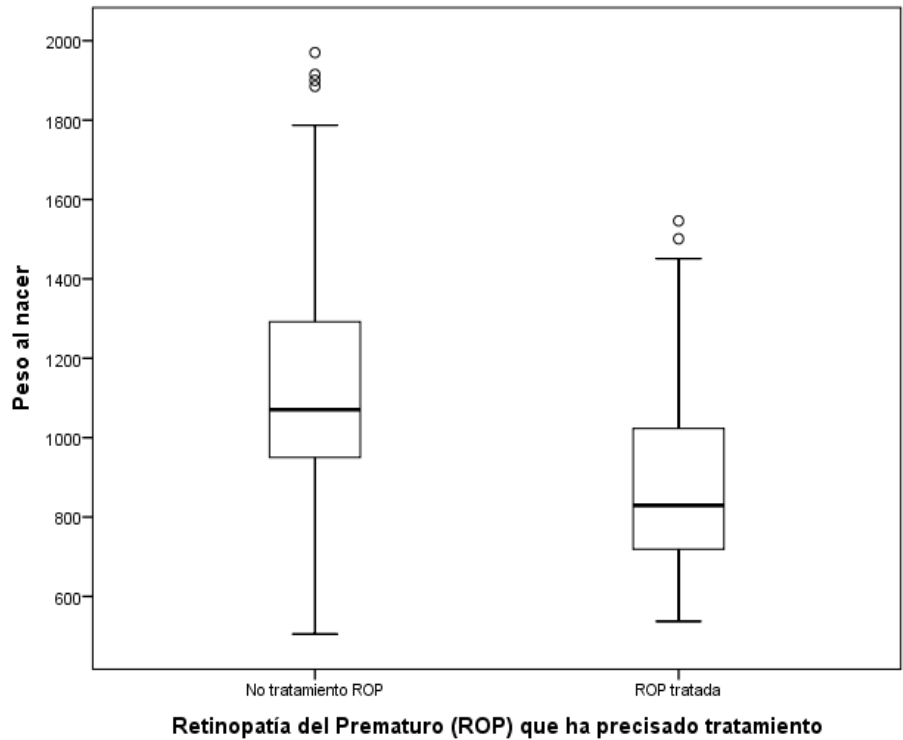


Figura 50. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable peso al nacer según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

El peso al nacer se manifiesta como un factor de protección a presentar una retinopatía con criterios de tratamiento, siendo su OR = 0,996, con un IC al 95% [0,995-0,998]. Por lo tanto, por cada gramo que aumenta el peso, el riesgo de presentar ROP tratada se reduce en un 0,3%, siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativa, $p < 0,001$ (Tabla 59).

Tabla 59. Resultados de la regresión logística individual de la variable peso al nacer para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Peso al nacer	276	0,000	0,997	0,995	0,998	F. Protección

PESO AL NACER DIVIDIDO POR 100

De forma similar, se ha analizado la relación entre el peso al nacer dividido por 100 y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. La media del peso dividida por 100 en los pacientes no tratados es más grande (11,1 gramos) que la media de los pacientes que presentaron una ROP que precisó tratamiento (9,0 gramos) (Tabla 60).

Tabla 60. Estadísticos descriptivos del peso al nacer dividido por 100 según si la ROP ha precisado tratamiento.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Peso al nacer dividido por 100 (gramos)	No tratamiento	228	11,1	10,7	2,6	5,0	19,7
	Tratamiento	48	9,0	8,3	2,6	5,4	15,5

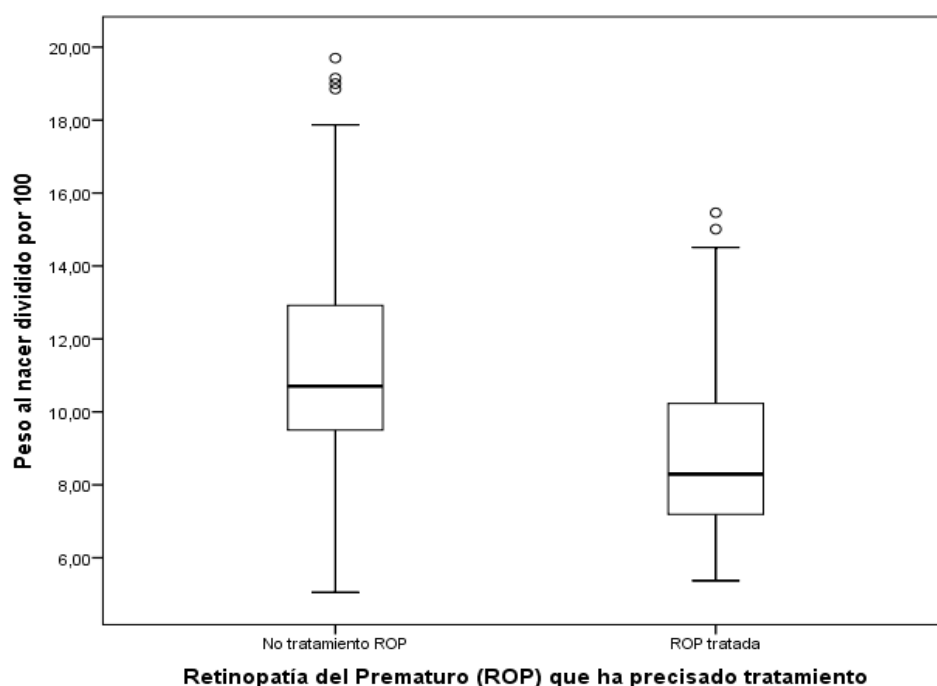


Figura 51. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable peso al nacer dividido por 100 según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

El peso al nacer dividido por 100 se manifiesta como un factor de protección a presentar una retinopatía con criterios de tratamiento, siendo su OR = 0,7, con un IC al 95% [0,6-0,8]. Por lo tanto, por cada 100 gramos que aumenta el peso, el riesgo de presentar ROP tratada se reduce en un 30,0%, siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativa, $p < 0,001$ (Tabla 61).

Tabla 61. Resultados de la regresión logística individual de la variable peso al nacer dividido por 100 para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Peso al nacer dividido por 100	276	0,000	0,7	0,6	0,8	F. Protección

GANANCIA DE PESO

Hemos analizado la relación entre la ganancia de peso y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. Encontramos que aquellos prematuros que no precisaron tratamiento para la ROP presentan una media de ganancia de peso mayor (12,8 gramos al día) que la media de los pacientes que presentaron una ROP que sí precisó tratamiento (10,7 gramos al día) (Tabla 62).

Tabla 62. Estadísticos descriptivos de la ganancia de peso según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Ganancia de peso (gramos/día)	No tratamiento	228	12,8	11,9	5,8	0,1	39,7
	Tratamiento	48	10,7	10,6	6,5	0,1	30,1

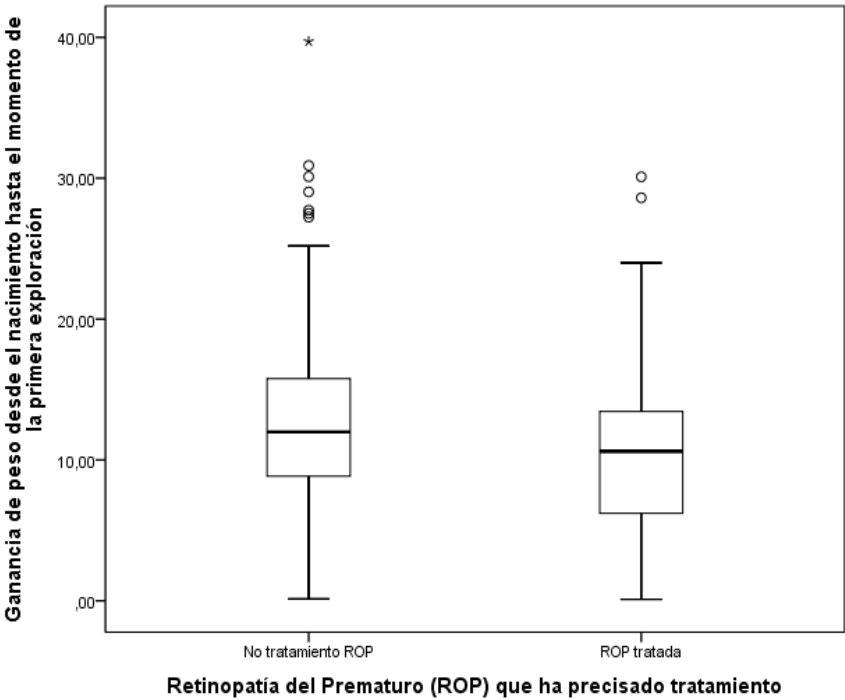


Figura 52. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable ganancia de peso según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La ganancia de peso se manifiesta como un factor de protección a ser tratado de la retinopatía, siendo su OR = 0,9, con un IC al 95% [0,8-1,0]. Por lo tanto, por cada gramo de peso que aumenta en un día, el riesgo de presentar ROP tratada se reduce en un 6,2%, siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativa, $p = 0,034$ (Tabla 63).

Tabla 63. Resultados de la regresión logística individual de la variable ganancia de peso para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Ganancia de peso	276	0,034	0,9	0,8	1,0	F. Protección

NÚMERO DE EFECTOS ADVERSOS

En cuanto a la relación entre el número de efectos adversos y la ROP tratada, encontramos en los prematuros que no precisaron tratamiento una media menor (9,0 efectos) que aquellos prematuros que fueron tratados de su ROP (10,9 efectos) (Tabla 64). Mediante la prueba U de Mann-Whitney, se deduce que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada.

Tabla 64. Estadísticos descriptivos del número de efectos adversos según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Número de efectos adversos	No tratamiento	228	9,0	9,0	3,1	1	20
	Tratamiento	48	10,9	12,0	3,2	5	17

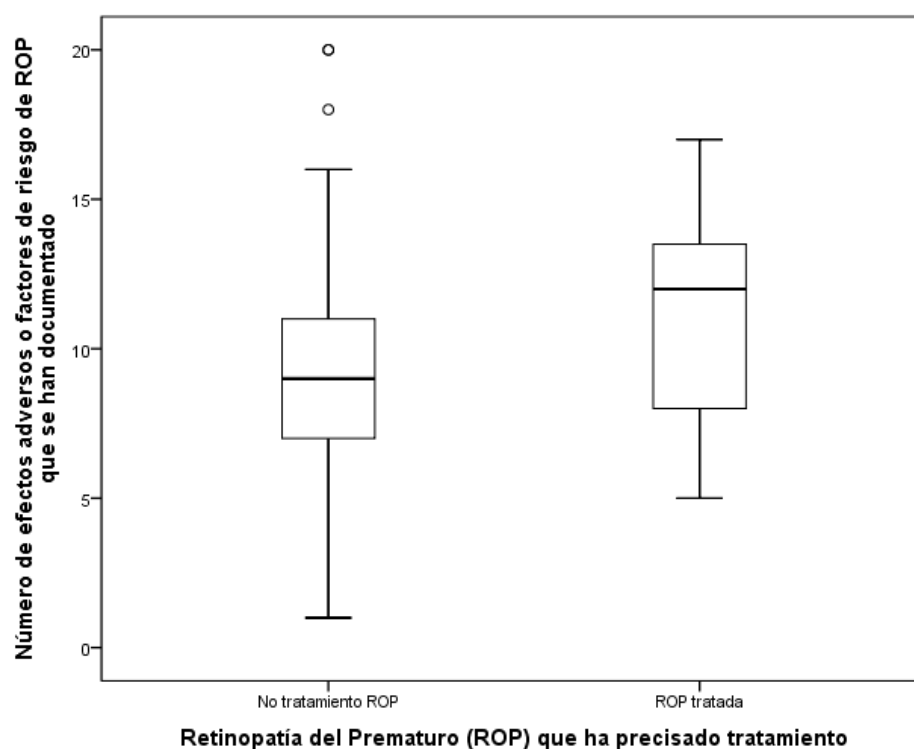


Figura 53. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable número de efectos adversos según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

El número de efectos adversos se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía que requiera ser tratada, siendo su OR = 1,2, con un IC al 95% [1,1-1,3]. Por lo tanto, por cada efecto adverso que se suma, el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 20%, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 65).

Tabla 65. Resultados de la regresión logística individual de la variable número de efectos adversos para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Número de efectos adversos	276	0,000	1,2	1,1	1,3	F. Riesgo

OXIGENOTERAPIA CON INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL

Respecto a la relación entre la oxigenoterapia con intubación endotraqueal y la ROP tratada, observamos que en aquellos niños que no requirieron tratamiento la media del tiempo de intubación era menor (6,5 días) en comparación con los niños que necesitaron tratamiento para su ROP (23,1 días). Existen diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,000$ calculada con la ayuda de la prueba U de Mann-Whitney (Tabla 66).

Tabla 66. Estadísticos descriptivos de la oxigenoterapia con intubación endotraqueal según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Oxigenoterapia con intubación endotraqueal (días)	No tratamiento	228	6,5	3,0	8,9	0	46
	Tratamiento	48	23,1	15,5	23,8	0	100

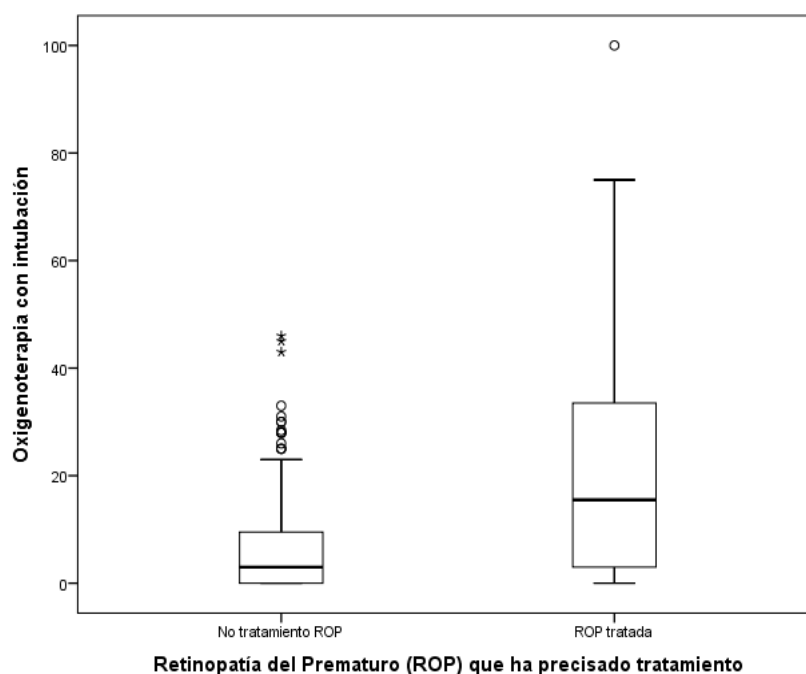


Figura 54. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable oxigenoterapia con intubación endotraqueal según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La oxigenoterapia con intubación endotraqueal se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía que necesita ser tratada, siendo su OR = 1,1, con un IC al 95% [1,0-1,1]. Por lo tanto, por cada día de oxigenoterapia con intubación que se adiciona, el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 7,4%, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 67).

Tabla 67. Resultados de la regresión logística individual de la variable oxigenoterapia con intubación endotraqueal para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Oxigenoterapia con intubación endotraqueal	276	0,000	1,1	1,0	1,1	F. Riesgo

OXIGENOTERAPIA SIN INTUBACIÓN, PERO CON CPAP

Si analizamos la relación entre la oxigenoterapia con CPAP y la ROP tratada o no, apreciamos que la media del tiempo sometido a CPAP en los niños no tratados es inferior (8,3 días) a la media de los niños que sí necesitaron ser tratados (12,4 días). Existe una relación estadísticamente significativa con una $p = 0,005$ calculada por medio de la prueba U de Mann-Whitney (Tabla 68).

Tabla 68. Estadísticos descriptivos de la oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP (días)	No tratamiento	228	8,3	5,0	8,7	0	65
	Tratamiento	48	12,4	10,0	10,5	0	37

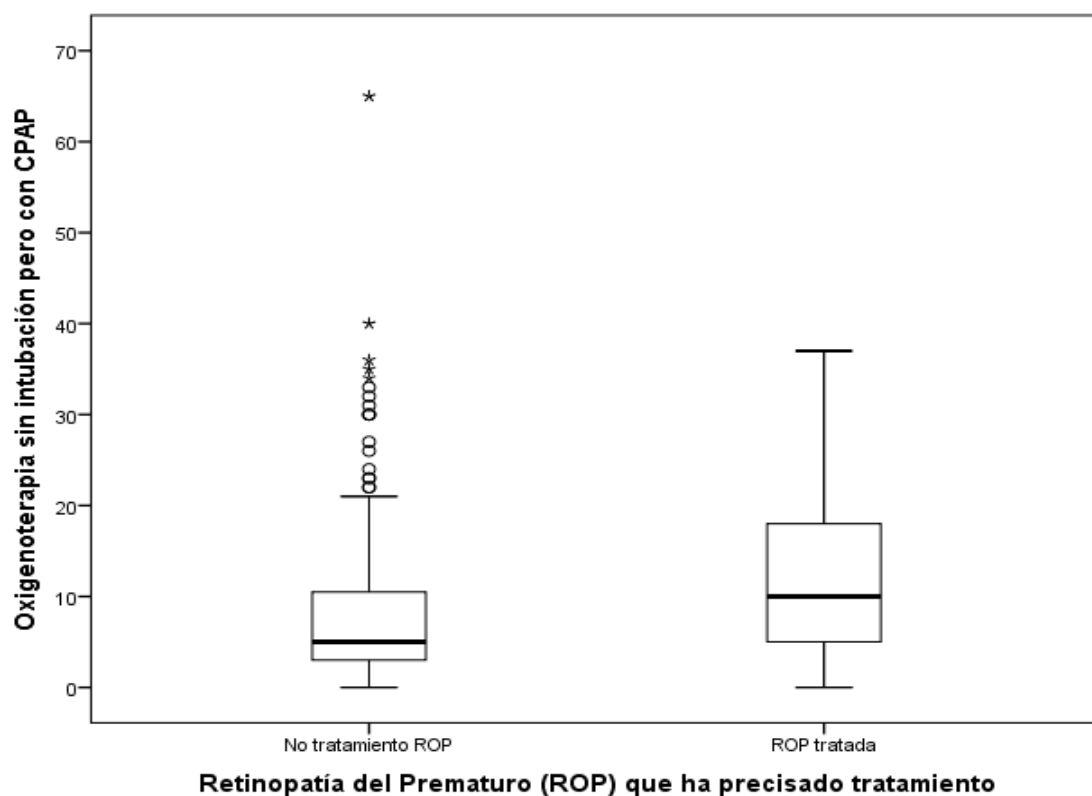


Figura 55. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP, se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía con indicación de tratamiento, siendo su OR = 1,04, con un IC al 95% [1,01-1,07]. Por lo tanto, por cada día de oxigenoterapia con CPAP que se suma, el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 1,04 veces, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p = 0,007$ (Tabla 69).

Tabla 69. Resultados de la regresión logística individual de la variable oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Oxigenoterapia sin intubación, pero con CPAP	276	0,007	1,04	1,01	1,07	F. Riesgo

OXIGENOTERAPIA SIN INTUBACIÓN, PERO CON CÁNULA NASAL

Se ha analizado la relación entre la oxigenoterapia con gafas nasales y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. Sí existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,026$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. La media de esta modalidad de oxigenoterapia en los pacientes no tratados es más pequeña (11,4 días) que la media de los pacientes que presentaron una ROP que precisó tratamiento (16,3 días) (Tabla 70).

Tabla 70. Estadísticos descriptivos de la oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal (días)	No tratamiento	228	11,4	8,0	12,5	0	80
	Tratamiento	48	16,3	9,5	17,6	0	61

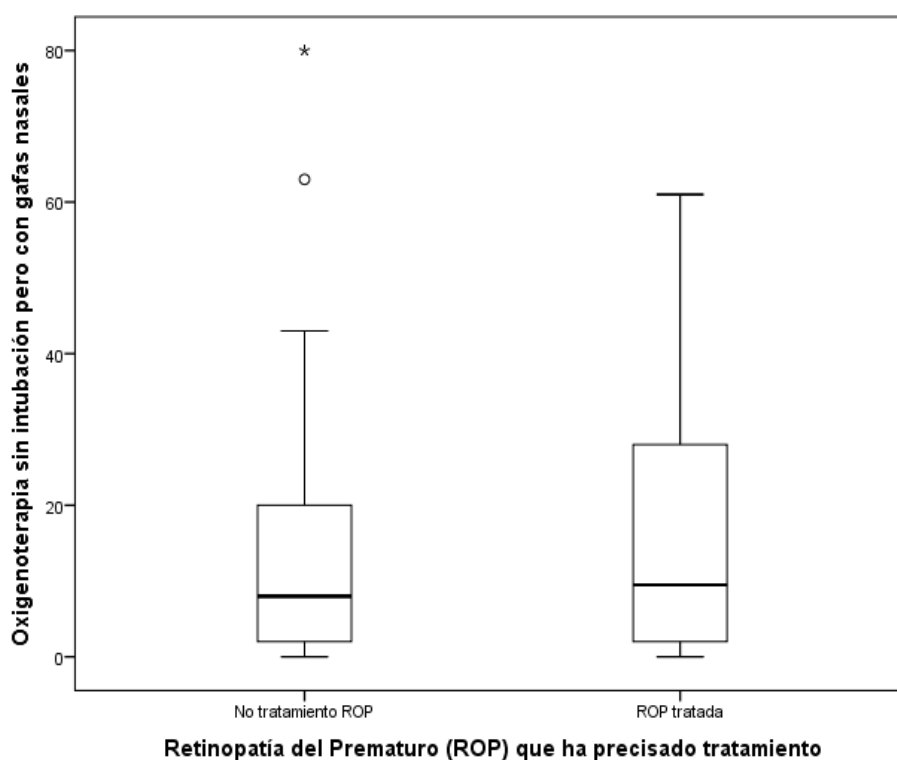


Figura 56. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

La oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal, se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía con indicación de tratamiento, siendo su OR = 1,02, con un IC al 95% [1,00-1,04]. Por lo tanto, por cada día que pasa con oxigenoterapia con gafas nasales, el riesgo de presentar ROP tratada aumenta 2,4%, siendo este riesgo estadísticamente significativo, $p = 0,026$ (Tabla 71).

Tabla 71. Resultados de la regresión logística individual de la variable oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Oxigenoterapia sin intubación, pero con cánula nasal	276	0,03	1,02	1,00	1,04	F. Riesgo

APGAR1

Se ha analizado la relación entre el puntaje Apgar1 y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. No existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,535$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. (Tabla 72 y 73).

Tabla 72. Estadísticos descriptivos de Apgar1 según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Apgar1 (puntos)	No tratamiento	228	5,7	6,00	2,5	0	10
	Tratamiento	48	5,4	6,00	2,8	0	10

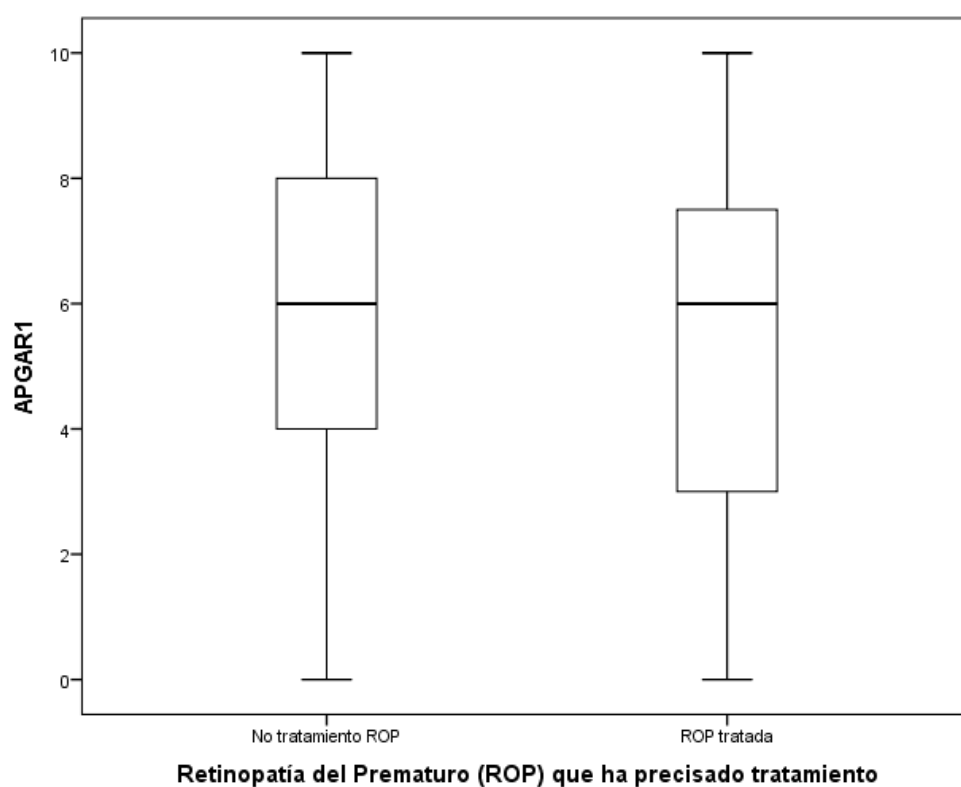


Figura 57. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable Apgar1 según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Tabla 73. Resultados de la regresión logística individual de la variable Apgar1 para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
APGAR1	276	0,4	0,9	0,8	1,1	No sig.

APGAR2

Hemos analizado la relación entre la puntuación Apgar2 y la ROP que ha precisado o no tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,752$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. (Tabla 74 y 75).

Tabla 74. Estadísticos descriptivos de Apgar2 según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Apgar2 (puntos)	No tratamiento	228	8,1	9,0	1,8	1	10
	Tratamiento	48	7,8	9,0	2,6	1	10

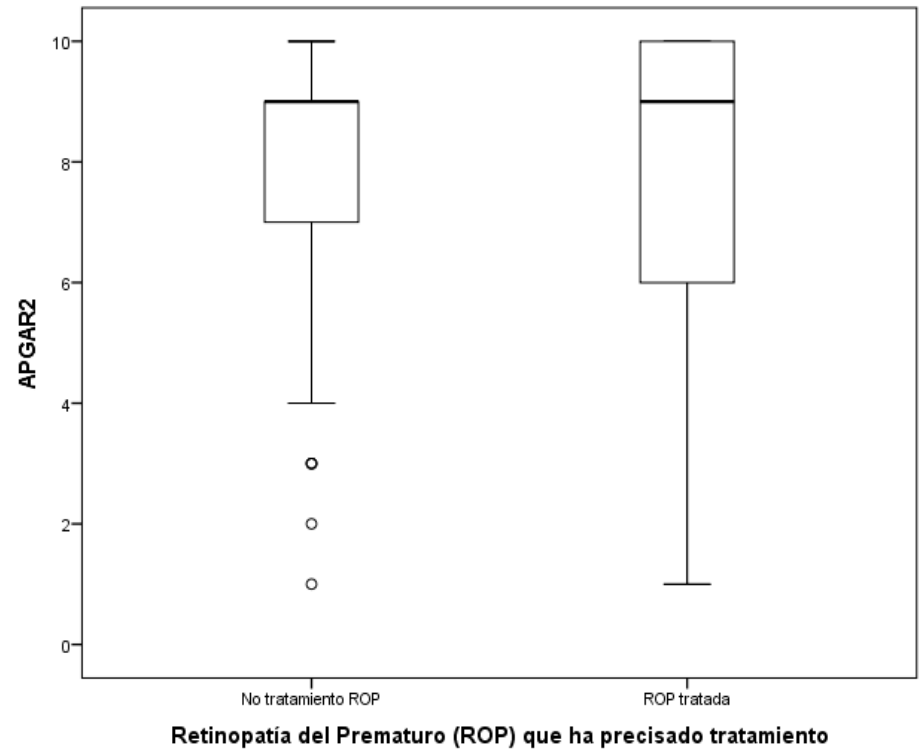


Figura 58. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable Apgar2 según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Tabla 75. Resultados de la regresión logística individual de la variable Apgar2 para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Apgar2	276	0,3	0,9	0,8	1,1	No sig.

EDAD DE LA MADRE

En cuanto a la relación entre la edad de la madre y la ROP tratada, encontramos que las madres de los prematuros que no precisaron tratamiento tenían una media de edad similar (31,9 años) al de las madres de aquellos prematuros que fueron tratados de su ROP (31,2 años). Mediante la prueba U de Mann-Whitney, se deduce que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,337$) en los valores de esta variable entre el grupo de ROP tratada y no tratada. (Tabla 76 y 77)

Tabla 76. Estadísticos descriptivos de la edad de la madre según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Variable	ROP	N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad de la madre (años)	No tratamiento	228	31,9	32,0	5,7	15	46
	Tratamiento	48	31,2	31,0	6,8	16	45

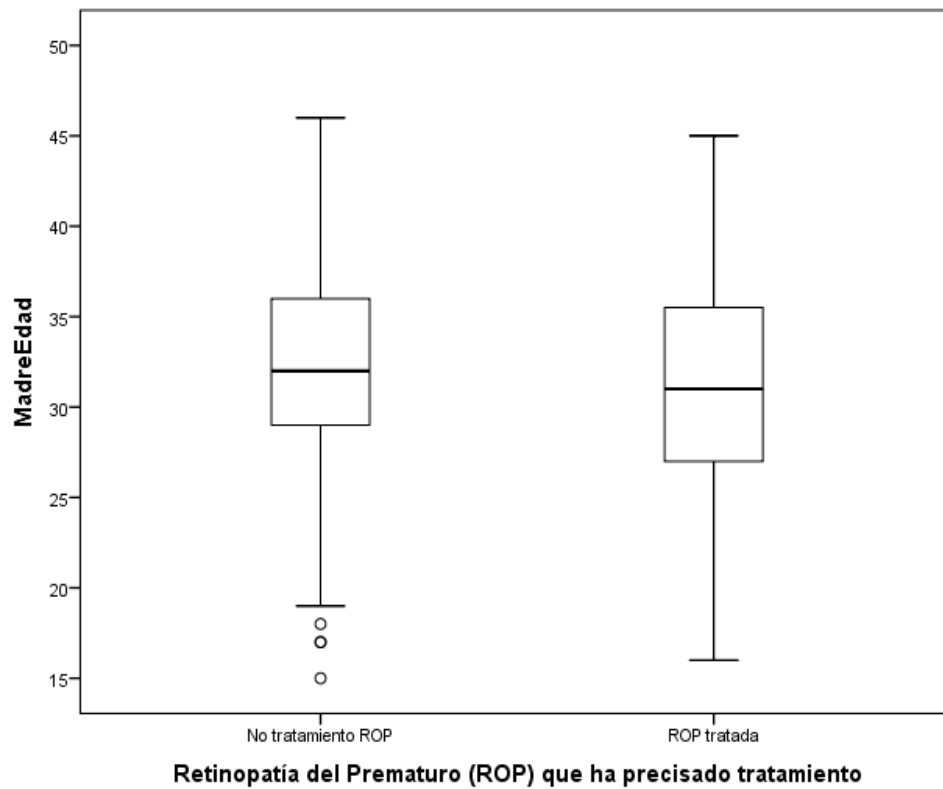


Figura 59. Diagrama de Caja y Bigotes que representa la dispersión de la variable edad de la madre según si la ROP ha precisado tratamiento o no.

Tabla 77. Resultados de la regresión logística individual de la variable edad de la madre para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Edad de la madre	276	0,4	0,9	0,9	1,0	No sig.

6.2.1.2. VARIABLES CUALITATIVAS

GRADO DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO

El chi-cuadrado de Pearson indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables grado de ROP y ROP que precisó tratamiento, $p < 0,001$ (Tabla 78).

Tabla 78. Tabla de contingencia de la relación entre el grado de ROP y ROP que ha precisado tratamiento.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Grado de ROP	0	Recuento % dentro de ROP tratada	157 68,9%	0 0,0%	157 56,9%
	1	Recuento % dentro de ROP tratada	37 16,2%	1 2,1%	38 13,8%
	2	Recuento % dentro de ROP tratada	20 8,8%	3 6,3%	23 8,3%
	3	Recuento % dentro de ROP tratada	14 6,1%	44 91,7%	58 21,0%
Total		Recuento % dentro de ROP tratada	228 100,0%	48 100,0%	276 100,0%

El estadio de ROP se relaciona de manera significativa con la necesidad de tratamiento de ROP (Tabla 79).

Tabla 79. Resultados de la regresión logística individual de la variable grado de ROP para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Grado ROP	276	0,000				
0-1	195	Categoría de referencia				
2	23	0,004	29,1	2,9	293,0	F. Riesgo
3	58	0,000	609,7	78,1	4759,9	

VELOCIDAD DE VASCULARIZACIÓN MENOR O MAYOR DE 0,5

Se analizó la relación entre las variables ROP que precisó tratamiento y velocidad de vascularización mayor o igual de 0,5 diámetros por semana, y se observó una asociación estadísticamente significativa entre ambas, $p = 0,000$ (exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates).

Del 100% de los pacientes que recibieron tratamiento para su ROP, el 85,4% presentó una velocidad de vascularización reducida, mientras que el 14,6% mostró una velocidad de vascularización mayor o igual a 0,5 DD/s. En cambio, del 100% de los pacientes que no necesitaron tratamiento de ROP, el 21,9% tenía una velocidad reducida y el 78,1% la tenía normal (Tabla 80).

Tabla 80. Tabla de contingencia de la relación entre la velocidad de vascularización menor o mayor de 0,5 y ROP que ha precisado tratamiento.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Velocidad de vascularización	≥ 0,5 DD/s	Recuento	178	7	185
		% dentro de ROP tratada	78,1%	14,6%	67,0%
	< 0,5 DD/s	Recuento	50	41	91
		% dentro de ROP tratada	21,9%	85,4%	33,0%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

La velocidad de vascularización menor 0,5 DD/s se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía que precisa de tratamiento, siendo su OR = 20,8, con un IC al 95% [8,8-49,3]. Por lo tanto, los pacientes con una velocidad de vascularización menor a 0,5 DD/s tiene 20,8 veces más riesgo de presentar el evento que los pacientes con velocidad de vascularización mayor o igual a 0,5 DD/s, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 81).

Tabla 81. Resultados de la regresión logística individual de la variable velocidad de vascularización menor o mayor de 0,5 para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Velocidad de vascularización	276	0,000	20,8	8,8	49,3	F. Riesgo

SEXO DEL PREMATURO

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre la variable sexo del prematuro y la variable dependiente, ROP tratada, $p = 0,97$. (Tabla 82 y 83).

Tabla 82. Tabla de contingencia de la relación entre el sexo del prematuro y ROP que ha precisado tratamiento.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Sexo	Masculino	Recuento	120	26	146
		% dentro de ROP tratada	52,6%	54,2%	52,9%
	Femenino	Recuento	108	22	130
		% dentro de ROP tratada	47,4%	45,8%	47,1%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 83. Resultados de la regresión logística individual de la variable sexo del prematuro para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Sexo	276	0,8	1,1	0,6	1,9	No sig.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Al analizar la relación entre la presencia o no de DBP y la variable ROP tratada se observó que existe asociación estadísticamente significativa entre las variables, $p = 0,002$ (exacto de chi-cuadrado de Pearson).

Del 100% de los pacientes tratados de su ROP, el 70,8% presentaron un grado severo de DBP. Mientras que del 100% de los pacientes que no requirieron tratamiento de ROP, el 43,0% se diagnosticó de grado severo (Tabla 84).

Tabla 84. Tabla de contingencia de la relación entre la displasia broncopulmonar y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
DBP	Ausencia	Recuento	50	6	56
		% dentro de ROP tratada	21,9%	12,5%	20,3%
	Grado leve y moderado	Recuento	80	8	88
		% dentro de ROP tratada	35,1%	16,7%	31,9%
	Grado severo	Recuento	98	34	132
		% dentro de ROP tratada	43,0%	70,8%	47,8%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

La variable displasia broncopulmonar presenta algunas categorías que se manifiestan como un factor de riesgo. En concreto, los pacientes con grado severo de DBP tienen 2,9 veces más riesgo de presentar tratamiento para ROP frente a los pacientes con ausencia de displasia siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativa con una $p = 0,03$. En cambio, no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el grado leve y moderado de DBP frente a la ausencia de esta enfermedad, con una $p = 0,7$ (Tabla 85).

Tabla 85. Resultados de la regresión logística individual de la variable displasia broncopulmonar para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
DBP	276	0,003				
Ausencia DBP	56	Categoría de referencia				
Grado leve y moderado	88	0,7	0,8	0,3	2,5	No Sig.
Grado severo	132	0,03	2,9	1,1	7,3	F. Riesgo

ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables presencia o ausencia de enfermedad de membrana hialina y ROP tratada o no, $p = 0,2$ (Tabla 86 y 87).

Tabla 86. Tabla de contingencia de la relación entre la enfermedad de la membrana hialina y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Enfermedad de la membrana hialina	Ausencia	Recuento	50	6	56
		% dentro de ROP tratada	21,9%	12,5%	20,3%
	Presencia	Recuento	178	42	220
		% dentro de ROP tratada	78,1%	87,5%	79,7%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 87. Resultados de la regresión logística individual de la variable enfermedad de la membrana hialina para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Enfermedad de la membrana hialina	276	0,1	1,9	0,8	4,9	No sig.

GRADO DE ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA

En cambio, el exacto de chi-cuadrado de Pearson indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables grado de enfermedad de la membrana hialina y ROP tratada o no, $p = 0,01$ (Tabla 88).

Tabla 88. Tabla de contingencia de la relación entre el grado de enfermedad de la membrana hialina y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Grado de enfermedad de la membrana hialina	Ausencia	Recuento % dentro de ROP tratada	50 21,9%	6 12,5%	56 20,3%
	Grado 1	Recuento % dentro de ROP tratada	16 7,0%	2 4,2%	18 6,5%
	Grado 2	Recuento % dentro de ROP tratada	64 28,1%	6 12,5%	70 25,4%
	Grado 3	Recuento % dentro de ROP tratada	71 31,1%	23 47,9%	94 34,1%
	Grado 4	Recuento % dentro de ROP tratada	27 11,8%	11 22,9%	38 13,8%
Total		Recuento % dentro de ROP tratada	228 100,0%	48 100,0%	276 100,0%

La variable grado de enfermedad de la membrana hialina presenta algunas características que se manifiestan como factor de riesgo. En concreto, los pacientes con grado 3 presentan 2,7 veces más riesgo de presentar ROP tratada frente a los pacientes con ausencia de la enfermedad, y los pacientes con grado 4 presentan 3,39 veces más riesgo de ser tratados para la ROP, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo (Tabla 89).

Tabla 89. Resultados de la regresión logística individual de la variable grado de enfermedad de la membrana hialina para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Grado de enfermedad de membrana hialina	276	0,02				
Ausencia	56	Categoría de referencia				
Grado 1	18	0,9	1,0	0,2	5,7	No sig.
Grado 2	70	0,7	0,8	0,2	2,6	No sig.
Grado 3	94	0,04	2,7	1,0	7,1	F. Riesgo
Grado 4	38	0,03	3,4	1,1	10,2	F. Riesgo

ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA LEVE O GRAVE

Analizamos la relación entre enfermedad de la membrana hialina leve o grave y la ROP tratada, encontramos que el exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que existe asociación estadísticamente significativa entre ambas con una $p = 0,001$.

De los pacientes tratados de ROP, el 70,8% presentaron una enfermedad de membrana hialina grave, es decir, de grado 3 ó 4. Por otro lado, de los pacientes que no necesitaron ser tratados de ROP, el 43,0% presentó la enfermedad grave y el 57,0% la leve (Tabla 90).

Tabla 90. Tabla de contingencia de la relación entre la enfermedad de la membrana hialina leve o grave y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Enfermedad de la membrana hialina leve o grave	Ausencia o leve (grado 1 ó 2)	Recuento	130	14	144
		% dentro de ROP tratada	57,0%	29,2%	52,2%
	Grave (grado 3 ó 4)	Recuento	98	34	132
		% dentro de ROP tratada	43,0%	70,8%	47,8%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

La enfermedad de la membrana hialina grave, aquella de grado 3 ó 4, se manifiesta como un factor de riesgo a presentar retinopatía que precisa de tratamiento, siendo su OR = 3,2, con un IC al 95% [1,6-6,3]. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad grave tienen 3,22 veces más riesgo de ser tratados que los pacientes con enfermedad de la membrana hialina leve o ausente, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, $p = 0,001$ (Tabla 91).

Tabla 91. Resultados de la regresión logística individual de la variable enfermedad de la membrana hialina grave para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Enfermedad de la membrana hialina grave	276	0,001	3,2	1,6	6,3	F. Riesgo

APNEA

Al analizar la relación entre la variable apnea y la variable ROP que precisó o no tratamiento observamos que hay una asociación estadísticamente significativa entre ellas con una $p = 0,000$ (exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates).

El 45,8% de los niños tratados de su ROP presentaron apnea y el 54,2% no. A diferencia del 7% de los niños que no recibieron tratamiento para la ROP, pero sí presentaron episodios de apnea, y 92,5% que no fueron tratados ni presentaron ningún episodio (Tabla 92).

Tabla 92. Tabla de contingencia de la relación entre apnea y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Apnea	Ausencia	Recuento % dentro de ROP tratada	211 92,5%	26 54,2%	237 85,9%
	Presencia	Recuento % dentro de ROP tratada	17 7,5%	22 45,8%	39 14,1%
Total		Recuento % dentro de ROP tratada	228 100,0%	48 100,0%	276 100,0%

Presentar episodios de apnea se manifiesta como un factor de riesgo a indicar tratamiento para la retinopatía del prematuro, siendo su OR = 10,5, con un IC al 95% [4,9-22,3]. Por lo tanto, los pacientes diagnosticados de apnea tienen 10,5 veces más riesgo de ser tratados que los pacientes con ausencia de estos episodios, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 93).

Tabla 93. Resultados de la regresión logística individual de la variable apnea para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Apnea	276	0,000	10,5	4,9	22,3	F. Riesgo

SEPSIS

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables sepsis y ROP tratada, $p = 0,01$ (Tabla 94).

Tabla 94. Tabla de contingencia de la relación entre sepsis y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Sepsis	Ausencia	Recuento	143	20	163
		% dentro de ROP tratada	62,7%	41,7%	59,1%
	Presencia	Recuento	85	28	113
		% dentro de ROP tratada	37,3%	58,3%	40,9%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Presentar sepsis se manifiesta como un factor de riesgo a ser tratado para la retinopatía del prematuro, siendo su OR = 2,3, con un IC al 95% [1,2-4,4]. Por lo tanto, los pacientes diagnosticados de sepsis tienen 2,3 veces más riesgo de presentar ROP tratada que los pacientes no diagnosticados, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, con una $p = 0,008$ (Tabla 95).

Tabla 95. Resultados de la regresión logística individual de la variable sepsis para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Sepsis	276	0,008	2,3	1,2	4,4	F. Riesgo

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Se analizó la relación entre el *ductus* arterioso persistente y ROP tratada, el exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables con una $p = 0,000$.

El *ductus* arterioso persistente se diagnosticó en el 43,8% de todos los prematuros tratados de ROP pero sólo en el 17,1% de todos los pacientes que no requirieron el tratamiento de retinopatía (Tabla 96).

Tabla 96. Tabla de contingencia de la relación entre el *ductus* arterioso persistente y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
<i>Ductus</i> arterioso persistente	Ausencia	Recuento	189	27	216
		% dentro de ROP tratada	82,9%	56,3%	78,3%
	Presencia	Recuento	39	21	60
		% dentro de ROP tratada	17,1%	43,8%	21,7%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Ser diagnosticado de *ductus* arterioso persistente se muestra como un factor de riesgo a ser tratado para la ROP, siendo su OR = 3,8, con un IC al 95% [1,9-7,3]. Por lo tanto, los pacientes diagnosticados de DAP tienen 3,8 veces más riesgo de presentar ROP tratada que los pacientes no diagnosticados, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, con una $p < 0,001$ (Tabla 97).

Tabla 97. Resultados de la regresión logística individual de la variable *ductus* arterioso persistente para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
<i>Ductus</i> arterioso persistente	276	0,000	3,8	1,9	7,3	F. Riesgo

HEMORRAGIA CEREBRAL

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que existe asociación estadísticamente significativa entre la hemorragia cerebral y la ROP tratada, $p = 0,000$.

Observamos que la hemorragia cerebral se determinó a 33,3% de los neonatos tratados de retinopatía y a 11,0% de los que no necesitaron dicho tratamiento (Tabla 98).

Tabla 98. Tabla de contingencia de la relación entre la hemorragia cerebral y si la ROP ha precisado tratamiento.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Hemorragia cerebral	Ausencia	Recuento	203	32	235
		% dentro de ROP tratada	89,0%	66,7%	85,1%
	Presencia	Recuento	25	16	41
		% dentro de ROP tratada	11,0%	33,3%	14,9%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Padecer hemorragia cerebral se muestra como factor de riesgo de ROP tratada. En concreto, aumenta dicho riesgo 4,0 veces respecto a pacientes que no son diagnosticados de esta afección, siendo estadísticamente significativo con una $p < 0,001$ (Tabla 99).

Tabla 99. Resultados de la regresión logística individual de la variable hemorragia cerebral para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Hemorragia cerebral	276	0,000	4,0	1,9	8,4	F. Riesgo

GRADO DE HEMORRAGIA CEREBRAL

Además, se analizó la relación entre el grado de hemorragia cerebral y la ROP tratada o no, resultando también una asociación estadísticamente significativa con una $p = 0,000$ mostrada por la prueba exacta de Fisher (Tabla 100).

Tabla 100. Tabla de contingencia de la relación entre el grado de hemorragia cerebral y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Grado de hemorragia cerebral	Ausencia	Recuento	203	32	235
		% dentro de ROP tratada	89,0%	66,7%	85,1%
	1	Recuento	8	6	14
		% dentro de ROP tratada	3,5%	12,5%	5,1%
	2	Recuento	13	6	19
		% dentro de ROP tratada	5,7%	12,5%	6,9%
	3	Recuento	3	2	5
		% dentro de ROP tratada	1,3%	4,2%	1,8%
	4	Recuento	1	2	3
		% dentro de ROP tratada	0,4%	4,2%	1,1%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

La variable grado de hemorragia cerebral presenta algunas características que se manifiestan como factor de riesgo. En concreto, los pacientes con grado 1 presentan 4,7 veces más riesgo de presentar ROP tratada frente a los pacientes con ausencia de este hallazgo, y los pacientes con grado 2 presentan 2,9 veces más riesgo de ser tratados para la ROP, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo. El número de prematuros con grado 3 y 4 es reducido, por lo tanto, fusionando ambos, observamos que también es un factor de riesgo estadísticamente significativo, aumentando el riesgo de ser tratados de ROP 6,3 veces respecto a los niños no diagnosticados de hemorragia cerebral (Tabla 101).

Tabla 101. Resultados de la regresión logística individual de la variable grado de hemorragia cerebral para predecir la ROP que requiere ser tratada, grado 3 y 4 fusionados

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Grado de hemorragia cerebral	276	0,004				
Ausencia	235	Categoría de referencia				
1	14	0,006	4,7	1,5	14,6	F. Riesgo
2	19	0,04	2,9	1,0	8,2	F. Riesgo
3 - 4	8	0,01	6,3	1,5	26,6	F. Riesgo

OTRA PATOLOGÍA CEREBRAL

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables otra patología cerebral y ROP tratada con $p = 0,001$.

Del total de los prematuros a los que se indicó tratamiento para ROP, a 52,1% no se les determinó ninguna otra patología cerebral por neuroimagen, mientras que al 47,9% sí. Y del total de los niños sin indicación de tratamiento de ROP, a 77,6% no se les determinó otra patología cerebral, pero a 22,4% sí (Tabla 102).

Tabla 102. Tabla de contingencia de la relación entre otra patología cerebral y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Otra patología cerebral	Ausencia	Recuento	177	25	202
		% dentro de ROP tratada	77,6%	52,1%	73,2%
	Presencia	Recuento	51	23	74
		% dentro de ROP tratada	22,4%	47,9%	26,8%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Padecer otra patología cerebral detectada en neuroimagen se muestra como factor de riesgo de ROP tratada. En concreto, aumenta dicho riesgo 3,2 veces respecto a pacientes que no son diagnosticados de estas anomalías, siendo estadísticamente significativo con una $p < 0,001$ (Tabla 103).

Tabla 103. Resultados de la regresión logística individual de la variable otra patología cerebral para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Otra patología cerebral	276	0,000	3,2	1,7	6,1	F. Riesgo

DRENAJE EXTERNO

Se analizó la relación entre las variables ROP que precisó tratamiento y drenaje externo, y se observó una asociación estadísticamente significativa entre ambas, $p = 0,000$ (exacto de Fisher).

Del 100% de los pacientes que recibieron tratamiento para su ROP, el 85,4% no requirió drenaje externo, mientras que el 14,6% sí. En cambio, del 100% de los pacientes que no necesitaron tratamiento de ROP, al 99,1% no se les colocó el drenaje externo, pero a 0,9% sí (Tabla 104).

Tabla 104. Tabla de contingencia de la relación entre drenaje externo y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Drenaje externo	Ausencia	Recuento % dentro de ROP tratada	226 99,1%	41 85,4%	267 96,7%
	Presencia	Recuento % dentro de ROP tratada	2 0,9%	7 14,6%	9 3,3%
Total		Recuento % dentro de ROP tratada	228 100,0%	48 100,0%	276 100,0%

Requerir drenaje externo se manifiesta como un factor de riesgo a ser tratado para la retinopatía del prematuro, siendo su OR = 19,3, con un IC al 95% [3,9-96,2]. Por lo tanto, los pacientes a los que se indicó drenaje externo tienen 19,3 veces más riesgo de presentar ROP tratada que los pacientes a los que no se les indicó el drenaje, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, con una $p < 0,001$ (Tabla 105).

Tabla 105. Resultados de la regresión logística individual de la variable drenaje externo para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Drenaje externo	276	0,000	19,3	3,9	96,2	F. Riesgo

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

El 84,8% (234) de los sujetos no se trataron del ductus arterioso persistente, en cambio el 15,2% (42) se trató (Tabla 106).

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables tratamiento del *ductus* y riesgo de tratamiento de ROP, $p_valor=0,000$

Tabla 106. Tabla de contingencia de la relación entre el tratamiento del *ductus* y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Tratamiento del <i>ductus</i>	No tratado	Recuento	203	31	234
		% dentro de ROP tratada	89,0%	64,6%	84,8%
	Tratado	Recuento	25	17	42
		% dentro de ROP tratada	11,0%	35,4%	15,2%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Recibir tratamiento para el *ductus* arterioso persistente se muestra como un factor de riesgo a ser tratado para la ROP, siendo su OR = 4,4, con un IC al 95% [2,2-9,2]. Por lo tanto, los pacientes tratados tienen 4,4 veces más riesgo de presentar ROP tratada que los pacientes sin esta terapia, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, con una $p < 0,001$ (Tabla 107).

Tabla 107. Resultados de la regresión logística individual de la variable tratamiento del *ductus* arterioso persistente para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Tratamiento del <i>ductus</i>	276	0,000	4,4	2,2	9,2	F. Riesgo

TRATAMIENTO CON TEOFILINA O CAFEÍNA

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables empleo de teofilina o cafeína y la ROP que precisó tratamiento, $p = 0,2$ (Tabla 108 y 109).

Tabla 108. Tabla de contingencia de la relación entre el tratamiento con teofilina o cafeína y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Teofilina o Cafeína	No tratado	Recuento	99	15	114
		% dentro de ROP tratada	43,4%	31,3%	41,3%
	Tratado	Recuento	129	33	162
		% dentro de ROP tratada	56,6%	68,8%	58,7%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 109. Resultados de la regresión logística individual de la variable tratamiento con teofilina o cafeína para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Teofilina o cafeína	276	0,1	1,7	0,9	3,3	No sig.

TRATAMIENTO CON SURFACTANTE

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre la variable empleo del surfactante y ROP tratada o no con una $p = 0,049$.

Observamos que el 43,8% de los sujetos de la muestra que se trataron de ROP recibieron terapia con surfactante, mientras que el 56,3% no la recibieron. Por otro lado, el 28,1% de los pacientes que no se trataron de ROP sí recibieron surfactante y el 71,9% no (Tabla 110).

Tabla 110. Tabla de contingencia de la relación entre el tratamiento con surfactante y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Surfactante	No tratado	Recuento	164	27	191
		% dentro de ROP tratada	71,9%	56,3%	69,2%
	Tratado	Recuento	64	21	85
		% dentro de ROP tratada	28,1%	43,8%	30,8%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

El surfactante se muestra como un factor de riesgo a ser tratado para la ROP. Los pacientes a los que se administró surfactante tienen 2,0 veces más riesgo de presentar ROP tratada que los pacientes a los que no se administró, siendo este aumento del riesgo estadísticamente significativo, con una $p = 0,03$ (Tabla 111).

Tabla 111. Resultados de la regresión logística individual de la variable tratamiento con surfactante para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Surfactante	276	0,03	2,0	1,0	3,8	F. Riesgo

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que existe asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con transfusión sanguínea y la ROP tratada, $p = 0,04$.

Observamos que se transfundió a 70,8% de los neonatos tratados de retinopatía y a 53,5% de los que no necesitaron ser transfundidos (Tabla 112).

Tabla 112. Tabla de contingencia de la relación entre transfusión sanguínea y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Transfusiones sanguíneas	No tratado	Recuento	106	14	120
		% dentro de ROP tratada	46,5%	29,2%	43,5%
	Tratado	Recuento	122	34	156
		% dentro de ROP tratada	53,5%	70,8%	56,5%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Recibir transfusión sanguínea se muestra como factor de riesgo de ROP tratada. En concreto, aumenta dicho riesgo 2,1 veces respecto a pacientes que no se transfunden, siendo estadísticamente significativo con una $p = 0,03$ (Tabla 113).

Tabla 113. Resultados de la regresión logística individual de la variable transfusiones sanguíneas para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Transfusión sanguínea	276	0,03	2,1	1,1	4,1	F. Riesgo

TIPO DE PARTO (VAGINAL O POR CESÁREA)

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre los prematuros fruto de parto vaginal o parto por cesárea y la indicación del tratamiento para retinopatía del prematuro, $p = 0,9$ (Tabla 114 y 115).

Tabla 114. Tabla de contingencia de la relación entre el tipo de parto (vaginal o por cesárea) y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Tipo de parto	Vaginal	Recuento	52	10	62
		% dentro de ROP tratada	22,8%	20,8%	22,5%
	Cesárea	Recuento	176	38	214
		% dentro de ROP tratada	77,2%	79,2%	77,5%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 115. Resultados de la regresión logística individual de la variable tipo de parto por cesárea para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Tipo de parto	276	0,8	1,1	0,5	2,4	No sig.

TIPO DE EMBARAZO (SIMPLE O GEMELAR MEJOR/PEOR)

El exacto de chi-cuadrado de Pearson indica que sí existe asociación estadísticamente significativa entre la variable ROP a la que se indicó o no tratamiento y la variable tipo de embarazo (simple, gemelar siendo el gemelo considerado con mejor salud y gemelar siendo el gemelo con peor estado de salud) con una $p = 0,04$ (Tabla 116).

Tabla 116. Tabla de contingencia de la relación entre el tipo de embarazo (simple o gemelar mejor/peor) y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Tipo de embarazo	Embarazo simple	Recuento	144	30	174
		% dentro de ROP tratada	63,2%	62,5%	63,0%
	Embarazo gemelar (mejor salud)	Recuento	46	4	50
		% dentro de ROP tratada	20,2%	8,3%	18,1%
	Embarazo gemelar (peor salud)	Recuento	38	14	52
		% dentro de ROP tratada	16,7%	29,2%	18,8%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Ser el hermano gemelo considerado con mejor salud se manifiesta como un factor de protección a ser tratado de la retinopatía del prematuro, siendo su OR = 0,2, con un IC al 95% [0,1-0,8]. Por lo tanto, pertenecer a este grupo de pacientes disminuye el riesgo de presentar ROP tratada en un 76,4% en comparación con el grupo de prematuros fruto de un embarazo gemelar que se han catalogado como con peor salud, siendo esta reducción del riesgo estadísticamente significativa, $p = 0,02$. En cambio, no hay asociación estadísticamente significativa entre el grupo de prematuros que provienen de un embarazo simple y los niños fruto de un embarazo gemelar catalogados como con peor salud (Tabla 117).

Tabla 117. Resultados de la regresión logística individual de la variable tipo de embarazo (simple o gemelar mejor/peor) para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Tipo de embarazo	276	0,05				
Embarazo simple	174	Categoría de referencia				
Embarazo gemelar (mejor salud)	52	0,1	0,4	0,1	1,2	No sig.
Embarazo gemelar (peor salud)	50	0,1	1,8	0,8	3,7	No sig.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Tipo de embarazo	276	0,05				
Embarazo simple	174	0,1	0,6	0,2	1,2	No sig.
Embarazo gemelar (mejor salud)	52	0,02	0,2	0,1	0,8	F. Protección
Embarazo gemelar (peor salud)	50	Categoría de referencia				

PREMATUROS SIMPLES O GEMELOS CON MEJOR SALUD VERSUS GEMELOS CON PEOR SALUD

Si bien, al analizar la relación entre ROP tratada y la variable de prematuros mejor o peor salud respecto a su hermano gemelo, se observó que sí existe asociación estadísticamente significativa entre las variables, $p = 0,04$ (exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates) (Tabla 118).

Tabla 118. Tabla de contingencia de la relación entre los prematuros simples o gemelos con mejor salud versus gemelos con peor salud y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Prematuro mejor versus peor salud	Embarazo simple o gemelo mejor salud	Recuento % dentro de ROP tratada	190 83,3%	34 70,8%	224 81,2%
	Gemelo peor salud	Recuento % dentro de ROP tratada	38 16,7%	14 29,2%	52 18,8%
Total		Recuento % dentro de ROP tratada	228 100,0%	48 100,0%	276 100,0%

De forma similar, tras la regresión bivalente también hay significación estadística en la relación entre tratamiento para ROP y el gemelo peor (Tabla 119). El X^2 4,05 con p 0,04.

Tabla 119. Resultados de la regresión logística individual de la variable prematuros gemelos con peor salud para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Prematuro mejor versus peor salud	276	0,047	2,0	1,0	4,2	F. Riesgo

HERMANO GEMELO FALLECIDO

El exacto de Fisher indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre tener un hermano gemelo fallecido y haber precisado tratamiento para retinopatía del prematuro, $p = 0,4$ (Tabla 120 y 121).

Tabla 120. Tabla de contingencia de la relación entre hermano gemelo fallecido y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Hermano gemelo fallecido	No tiene	Recuento	213	43	256
		% dentro de ROP tratada	93,4%	89,6%	92,8%
	Tiene	Recuento	15	5	20
		% dentro de ROP tratada	6,6%	10,4%	7,2%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 121. Resultados de la regresión logística individual de la variable hermano gemelo fallecido para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Hermano gemelo fallecido	276	0,4	1,6	0,6	4,8	No sig.

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO (ECLAMPSIA O PREECLAMPSIA)

El exacto de chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre tener una madre diagnosticada de eclampsia o preeclampsia y haber sido tratado de ROP, $p = 0,5$ (Tabla 122 y 123).

Tabla 122. Tabla de contingencia de la relación entre la enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia o eclampsia) y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Preeclampsia o eclampsia	Ausente	Recuento	183	41	224
		% dentro de ROP tratada	80,3%	85,4%	81,2%
	Presente	Recuento	45	7	52
		% dentro de ROP tratada	19,7%	14,6%	18,8%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 123. Resultados de la regresión logística individual de la variable enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia o eclampsia) para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Preeclampsia o eclampsia	276	0,4	0,7	0,3	1,6	No sig.

MADRE ADICTA A DROGAS

El exacto de Fisher indica que no existe asociación estadísticamente significativa entre tener una madre adicta a drogas de abuso y haber necesitado tratamiento para la retinopatía del prematuro, $p = 1,0$ (Tabla 124 y 124).

Tabla 124. Tabla de contingencia de la relación entre madre adicta a drogas y si la ROP ha precisado tratamiento o no.

			ROP		Total
			No tratada	Tratada	
Madre adicta a drogas	No	Recuento	224	48	272
		% dentro de ROP tratada	98,2%	100,0%	98,6%
	Sí	Recuento	4	0	4
		% dentro de ROP tratada	1,8%	0,0%	1,4%
Total		Recuento	228	48	276
		% dentro de ROP tratada	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 125. Resultados de la regresión logística individual de la variable madre adicta a drogas para predecir la ROP que requiere ser tratada.

Variable	n	p	OR cruda	IC al 95%		Tipo de factor
				Límite Inferior	Límite Superior	
Madre adicta a drogas	276	0,9	0,0	0,0		No sig.

Tabla 126. Características de los recién nacidos prematuros según si recibieron tratamiento de la retinopatía del prematuro y análisis univariante de los factores de riesgo asociados al desarrollo de retinopatía del prematuro que requiere tratamiento.

Características	No tratados	Tratados	Valor <i>P</i> ^a	Odds Ratio (95% IC) ^b	R2 de Nagelkerke, %
Edad gestacional, media (DE) [rango], semanas	28,9 (1,9) [24-34]	27,3 (2,1) [23-31]	<,001	0,6 (0,5-0,8) ^c	16,4 ^c
Peso al nacer, mediana (RIC) [rango], g	1070,5 (950-1294) [505-1970]	829,5 (713-1026) [537-1546]	<,001	0,996 (0,995-0,998) ^c	15,6 ^c
Ganancia de peso diario promedio desde el nacimiento hasta el primer examen (4-6 semanas), mediana (RIC) [rango], g/día	11,9 (8-15) [0-39]	10,6 (6-13) [0-30]	,014	0,9 (0,8-1,0) ^e	2,9 ^c
Edad corregida en el momento del diagnóstico del grado máximo de ROP, mediana (RIC) [rango], semanas	35,7 (34-37) [29-45]	37,1 (35-38) [30-45]	,002	1,2 (1,0-1,3) ^d	5,8 ^c
Área avascular de la retina en el primer examen, mediana (RIC) [rango], DD	3,0 (2-4) [0-8]	6,0 (4-6) [2-8]	<,001	2,3 (1,8-2,8) ^c	36,0 ^c
Velocidad de vascularización de la retina, N° (%)					37,2 ^c
< 0.5 DD/semana	50 (21,9)	41 (85,4)	<,001	20,8 (8,8-49,3) ^c	
≥ 0.5 DD/semana	178 (78,1)	7 (14,6)		Categoría de referencia	
Tiempo esperado para completar la vascularización de la retina, mediana (RIC) [rango], semanas	5,0 (3-8) [0-29]	15,0 (12-20) [7-39]	<,001	1,4 (1,3-1,5) ^c	56,7 ^c
Displasia broncopulmonar, N° (%)					7,4 ^c
Etapla temprana (sin enfermedad, leve a moderada)	130 (57,0)	14 (29,2)	<,001	Categoría de referencia	
Grave	98 (43,0)	34 (70,8)		3,2 (1,6-6,3) ^c	
Apnea, N° (%)	17 (7,5)	22 (45,8)	<,001	10,5 (4,9-22,3) ^c	21,2 ^c
Duración de la ventilación mecánica, mediana (RIC) [rango], días	3,0 (0-9) [0-46]	15,5 (2-35) [0-100]	<,001	1,1 (1,0-1,1) ^c	24,5 ^c
Duración de la oxigenoterapia con CPAP, mediana (RIC) [rango], días	5,0 (3-10) [0-65]	10,0 (5-18) [0-37]	,005	1,04 (1,02-1,07) ^d	4,1 ^c
Duración de la asistencia respiratoria no invasiva con cánula nasal, mediana (RIC) [rango], días	8,0 (2-20) [0-80]	9,5 (2-29) [0-61]	,20	1,02 (1,01-1,07) ^e	2,8 ^c
Sepsis, N° (%)	85 (37,3)	28 (58,3)	,01	2,3 (1,2-4,4) ^d	4,2 ^c
Ductus arterioso persistente, N° (%)	39 (17,1)	21 (43,8)	<,001	3,7 (1,9-7,3) ^c	8,5 ^c
Hemorragia cerebral, N° (%)	25 (11,0)	16 (33,3)	<,001	4,1 (1,9-8,4) ^c	7,7 ^c
Otra patología cerebral confirmada por neuroimagen, N° (%)	51 (22,4)	23 (47,9)	,001	3,2 (1,7-6,1) ^c	7,1 ^c
Drenaje externo para la hipertensión intracraneal, N° (%)	2 (0,9)	7 (14,6)	<,001	19,3 (3,9-96,2) ^c	9,6 ^c
Tratamiento <i>ductus</i> , N° (%)	25 (11,0)	17 (35,4)	<,001	4,4 (2,2-9,2) ^c	9,0 ^c
Surfactante, N° (%)	64 (28,1)	21 (43,8)	,049	2,0 (1,0-3,8) ^e	2,6 ^c
Transfusión de concentrado de hematíes, N° (%)	122 (53,5)	34 (70,8)	,041	2,1 (1,1-4,1) ^e	3,0 ^c
Número de factores de riesgo, mediana (RIC) [rango]	9,0 (7-11) [1-20]	12,0 (8-13) [5-17]	<,001	1,2 (1,1-1,3) ^c	8,2 ^c

Abreviaturas: NA, no aplicable; DE, desviación estándar; RIQ, rango intercuartil; DD, diámetro del disco; ROP, retinopatía del prematuro; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; RBC, transfusión de glóbulos rojos.

^a El valor de *p* indica la significación estadística de la asociación entre cada variable predictora estudiada y la ROP que requirió tratamiento. Es para cualquier diferencia entre los niveles de una variable.

^b Los odds ratios describen la asociación entre el riesgo de desarrollar ROP que requiera tratamiento en cualquiera de las posibles variables predictoras.

^c *P* < .001; significación del odds ratio asociado con un aumento de 1 unidad en cada variable predictora, en comparación con 1.00.

^d *P* < .01

^e *P* < .05

^f *P* > .05

6.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se emplearon los métodos estadísticos previamente descritos para desarrollar el modelo multivariante (Tabla 127), el cual incluye la duración de la oxigenoterapia mediante ventilación mecánica (variable continua), el área avascular de la retina temporal registrada en el primer examen (variable continua) y la velocidad de vascularización (variable categórica). Este presenta una R^2 Nagelkerke de 63,1% con un valor $p = 0,000$, una sensibilidad del 60,4% y una especificidad del 95,2%. Para valores de corte seleccionados entre las 7 y 9 semanas de edad postnatal, el modelo de predicción mostró un área bajo la curva de características operativas del receptor de 0,95 (IC 95% de 0,92-0,97), clasificando correctamente los casos con una precisión del 89,1%.

Tabla 127. Análisis multivariante de factores de riesgo para el desarrollo de ROP que requiere tratamiento.

FACTORES DE RIESGO	VALOR P	ODDS RATIO AJUSTADA (IC 95%)
Duración de la ventilación mecánica, días	0,001	1,05 (1,02 - 1,08)
Cada diámetro adicional del área avascular, DD	0,000	2,2 (1,7 - 2,9)
Velocidad de vascularización < 0,5 vs $\geq$ 0,5, DD/semana	0,000	19,0 (6,5 - 55,5)

Abreviaturas: ROP, retinopatía del prematuro; IC, intervalo de confianza; DD, diámetro del disco.

Cada día adicional de ventilación mecánica aumenta el riesgo de desarrollar ROP que requiere tratamiento en un 5% (OR: 1,05, IC 95%: 1,02-1,08, $p = 0,001$). Asimismo, un aumento de un diámetro de disco óptico en el área avascular se asocia con un incremento del riesgo en más del doble (OR: 2,2, IC 95%: 1,7-2,9, $p < 0,001$). Finalmente, una velocidad de vascularización retiniana inferior a 0,5 DD/s incrementa el riesgo en más de 19 veces (OR: 19,0, IC 95%: 6,5-55,5, $p < 0,001$).

La ecuación final del modelo de regresión logística para conocer la probabilidad de presentar ROP que precise tratamiento es la siguiente:

$$\frac{1}{1 + e^{-[0,794(DD \text{ de área avascular}) + 0,053(días de ventilación mecánica) + 2,946(velocidad de vascularización) - 7,147]}}$$

En esta ecuación, si la velocidad de vascularización es <0,5 DD/s = 1, y si es $\geq$ 0,5 DD/s = 0.

TABLAS PARA CÁLCULAR EL RIESGO DE ROP QUE REQUIERE TRATAMIENTO

A partir del modelo anterior, se formularon dos tablas de riesgo que corresponden a los dos rangos de velocidad de vascularización considerados: $< 0,5$ DD/s (Tabla 128) y $\geq 0,5$ DD/s (Tabla 129). Ambas tablas incluyen como factores de riesgo el área avascular en DD y el tiempo de ventilación mecánica invasiva en días.

Con una velocidad de vascularización $< 0,5$ DD por semana, el riesgo de presentar ROP que precisa tratamiento empieza a ser evidente con 2-3 DD de área avascular, dependiendo de los días de ventilación mecánica (Tabla 128).

Tabla 128. Riesgo de retinopatía del prematuro que requiere tratamiento en función de la duración del tiempo de asistencia respiratoria invasiva en días y del área avascular retiniana temporal en DD para niños con vascularización menor a 0,5 DD por semana.

Duración de la ventilación mecánica invasiva (días)	Área avascular de la retina en el primer examen (diámetros de disco)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	3%	7%	14%	26%	44%	64%	79%	89%	95%	98%
5	4%	9%	17%	32%	51%	69%	83%	92%	96%	98%
10	5%	11%	22%	38%	57%	75%	87%	93%	97%	99%
15	7%	14%	26%	44%	64%	79%	89%	95%	98%	99%
20	9%	17%	32%	51%	69%	83%	92%	96%	98%	99%
25	11%	22%	38%	57%	75%	87%	93%	97%	99%	99%
30	14%	26%	44%	64%	79%	89%	95%	98%	99%	99%

El riesgo de precisar tratamiento está representado por el color de las celdas, según los resultados del estudio ET-ROP.[136,208] El color verde indica un riesgo menor al 10%, el color amarillo muestra un riesgo entre el 10% y el 15%, y el color rojo señala un riesgo del 15% o más.

Con una velocidad de vascularización mayor o igual a 0,5 DD por semana y un área avascular de la retina < 4 DD en la primera exploración el riesgo de presentar una ROP que necesita tratamiento es muy bajo (Tabla 129 y Figura 60). Sin embargo, un área avascular ≥ 7 DD, a pesar de una buena velocidad de vascularización, puede ser insuficiente para compensar la extensión de la retina isquémica. El riesgo aumenta a medida que el área avascular se hace más extensa y se requieren más días de ventilación mecánica invasiva.

Tabla 129. Riesgo de retinopatía del prematuro que requiere tratamiento en función de la duración del tiempo de asistencia respiratoria invasiva en días y del área avascular retiniana temporal en DD para niños con vascularización mayor o igual a 0,5 DD por semana.

Duración de la ventilación mecánica invasiva (días)	Área avascular de la retina en el primer examen (diámetros de disco)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,2%	0,4%	0,8%	1,8%	4,0%	8,4%	17%	31%	49%	69%
5	0,2%	0,5%	1,1%	2,4%	5,1%	11%	21%	37%	56%	74%
10	0,3%	0,6%	1,4%	3,1%	6,6%	13%	26%	43%	63%	79%
15	0,4%	0,8%	1,8%	4,0%	8,4%	17%	31%	50%	69%	83%
20	0,5%	1,1%	2,4%	5,2%	11%	21%	37%	56%	74%	86%
25	0,6%	1,4%	3,1%	6,6%	13%	26%	43%	63%	79%	89%
30	0,8%	1,8%	4,0%	8,5%	17%	31%	50%	69%	83%	91%

El riesgo de precisar tratamiento está representado por el color de las celdas, según los resultados del estudio ET-ROP.[136,208] El color verde indica un riesgo menor al 10%, el color amarillo muestra un riesgo entre el 10% y el 15%, y el color rojo señala un riesgo del 15% o más.

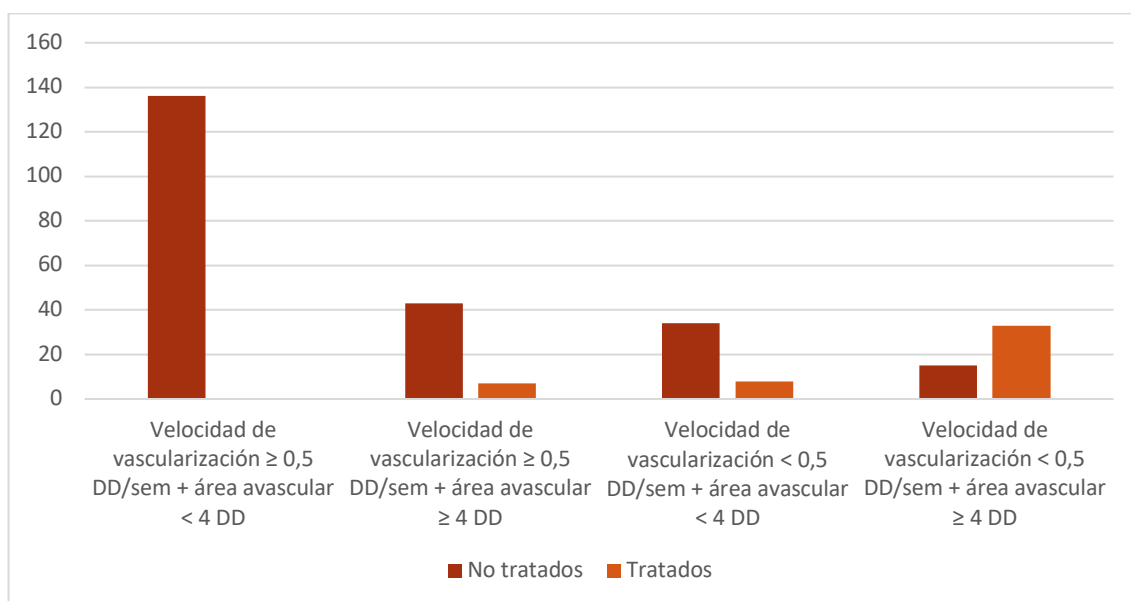


Figura 60. Distribución del número de pacientes tratados y no tratados de retinopatía del prematuro según la velocidad de vascularización ($\geq 0,5$ DD/s vs $< 0,5$ DD/s) y el área avascular (≤ 4 DD vs > 4 DD).

Los oftalmólogos especializados en el cribado de la ROP emplean dos enfoques predictivos diferenciados. El primero está orientado a disminuir el número de neonatos prematuros sometidos a exploraciones, garantizando que ningún paciente con riesgo de requerir tratamiento sea excluido. El segundo, en el cual se enfoca esta tesis, busca predecir específicamente el riesgo de progresión hacia una ROP que precise tratamiento.[29,110,113] Entre los factores de riesgo más relevantes identificados en este contexto se encuentran la edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la ventilación mecánica invasiva y la ganancia de peso posnatal. Además, en nuestros estudios emergen como variables de interés adicional el área avascular de la retina y la velocidad de vascularización retiniana, los cuales podrían desempeñar un papel crucial en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones clínicas.[113,163]

Estudiar *in vivo* los parámetros vasculares retinianos en prematuros, como el área avascular de la retina y la velocidad de vascularización, es inusual por los desafíos del entorno clínico en comparación con estudios controlados en laboratorio o en modelos animales.[159–161] La falta de control sobre variables clave, como la administración de oxígeno, condiciones clínicas variables y la alta variabilidad individual, complica la interpretación de estos parámetros. Sin embargo, el enfoque de nuestro estudio permite además acercarnos a la fisiopatología de la enfermedad en un entorno clínico, lo que añade mayor valor a los hallazgos. Para comprender de manera completa los resultados obtenidos, es fundamental considerar aspectos temporales, las características de nuestra población, los criterios de inclusión y exclusión que delimitan nuestra muestra.

Este estudio longitudinal, con una duración de 20 años, permite captar la evolución de los protocolos clínicos y las prácticas neonatales. Durante este período, se han implementado mejoras en procedimientos clínicos como la administración de hemoderivados, y se han optimizado diversos aspectos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, especialmente en nutrición y la administración de oxígeno. A la par, la edad materna ha experimentado un ligero incremento, y el porcentaje de prematuros nacidos mediante técnicas de fecundación *in vitro* ha aumentado, reflejando las tendencias demográficas actuales. En estos últimos 20 años, se han actualizado los protocolos de seguimiento y tratamiento para neonatos prematuros.[34,98,103,173] A pesar de estos cambios, la edad gestacional media de los neonatos incluidos en el protocolo de ROP se ha mantenido en torno a las 29 semanas, y el número de prematuros tratados se ha mantenido constante, con una media de 35-40 por año. Este seguimiento longitudinal nos ha permitido observar cambios, manteniendo la homogeneidad en el diagnóstico, monitorización y tratamiento a lo largo de los años por el mismo oftalmólogo pediátrico, utilizando el mismo sistema de indentación, basado en la oftalmoscopia binocular y el uso de una lente de 28 D.

Para garantizar la precisión en la medición de la velocidad de vascularización, se estableció un criterio de inclusión que requiere un mínimo de tres exploraciones por paciente. Este requisito aumenta la validez de los datos obtenidos, al reducir la subjetividad en la interpretación, aunque también implica la exclusión de prematuros cuya retina ya estaba completamente vascularizada en las primeras exploraciones. En consecuencia, no se incluyeron aquellos casos más leves, con una retina mejor vascularizada que requería menor seguimiento, limitando nuestra muestra a prematuros de mayor gravedad y aquellos que precisaron tratamiento. Así, quedaron incluidos en el análisis los niños con estadios II y III de ROP, mientras que se excluyeron la mayoría de los casos en estadio I y aquellos con vascularización incompleta en zona III, en los que no fue posible obtener una medida fiable de la velocidad de vascularización semanal. Entre las debilidades de nuestro estudio esta el hecho de excluir dos terceras partes de los prematuros explorados.

Por otra parte, para asegurar la homogeneidad en el tipo de tratamiento recibido, se excluyeron de este estudio a los neonatos prematuros tratados con terapia anti-VEGF y aquellos diagnosticados con ROP posterior agresiva, debido a que el número de estos casos es insuficiente para obtener conclusiones estadísticamente significativas. No obstante, se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con ROP tipo I que requirieron intervención terapéutica, así como aquellos que presentaron un desarrollo vascular

retiniano detenido o retrasado, quienes, con frecuencia, también necesitaron tratamiento para la ROP.[209,210] Esta selección de pacientes fortalece la relevancia clínica de nuestros hallazgos, al enfocarse en una muestra representativa de prematuros en riesgo de desarrollo severo de ROP.

Para corroborar la representatividad de nuestra muestra en relación con la población general en términos de características demográficas básicas, los datos se compararon con los registros del Instituto Nacional de Estadística, utilizando el sexo como variable de referencia. Según los datos oficiales, los recién nacidos en España mantienen una proporción constante en torno al 48,4% de mujeres y 51,6% de varones, una distribución que se refleja en nuestra muestra, con un 47,1% de mujeres y un 52,9% de varones, a pesar de los criterios de exclusión aplicados a la población de cribado en nuestro centro.[211]

En cuanto a los parámetros clínicos específicos, la edad media gestacional de nuestra muestra es de 28,7 semanas y el peso promedio al nacer es de 1077,23 gramos, con un 17,4% de los prematuros que requirieron tratamiento para la ROP. Debido a los criterios de inclusión, este estudio no representa a la población general y, por ende, no puede utilizarse para estimar la incidencia de ROP en la población de cribado general (neonatos con PN inferior a 1500 g y/o EG inferior a 32 semanas). En estudios epidemiológicos de ROP en población española, el porcentaje de pacientes en cribado que requieren tratamiento es inferior al 15,6%, alcanzando frecuentemente cifras menores al 10%.[89] Las tasas de tratamiento varían en función del contexto geográfico y del perfil de prematuridad de la población. Por ejemplo, en países desarrollados como Suecia, el 20% recibieron tratamiento, pero eran menores de 27 semanas de gestación, y en países en vías de desarrollo como México con el mismo perfil de prematuridad, la tasa de tratamiento supera el 30%.[212,213] En nuestra cohorte, considerando la totalidad de los casos sin exclusiones, la tasa de tratamiento para la ROP es alrededor de un 7% de los neonatos prematuros evaluados (datos no publicados). A nivel europeo, la incidencia de tratamiento para ROP varía entre un 3% y un 9,5%, con una mediana situada en torno al 6%.[79]

Si bien los criterios de inclusión para el cribado de ROP en nuestro centro se consideraron como $PN \leq 1500$ gramos y/o $EG < 32$ semanas, los resultados confirman que estos parámetros, por sí solos, con frecuencia pueden no ser suficientes para identificar todos los casos de riesgo. Por ejemplo, cinco neonatos con 32 semanas de gestación requirieron tratamiento, casos que fueron captados gracias a criterios adicionales que incluyen neonatos con $EG > 32$ semanas o $PN < 2000$ gramos cuando, según el juicio clínico del neonatólogo, presentan riesgo de ROP.[34,103,173] Estos hallazgos refuerzan la importancia de personalizar los criterios de cribado a las necesidades y particularidades de cada población. En otros centros, como el Hospital Universitario La Paz, los criterios se adaptan para incluir a neonatos con peso inferior a 1250 gramos, edad gestacional menor de 31 semanas o hasta 34 semanas en casos de comorbilidades ventilatorias. Esta variabilidad en los criterios subraya la necesidad de un enfoque ajustado al hospital de exploración, maximizando así la precisión del cribado en diferentes entornos clínicos.

En el análisis bivariente, la necesidad de tratamiento para la ROP se asocia a un amplio conjunto de variables de riesgo con significancia estadística.

Identificamos variables de riesgo no modificables, como la edad gestacional y el peso al nacer, ambos valores asociados a una susceptibilidad intrínseca del neonato; el peso al nacer dividido por 100; y una serie de condiciones clínicas tales como el número de efectos adversos, displasia broncopulmonar, grado de enfermedad de la membrana hialina, apnea, sepsis, *ductus* arterioso persistente, hemorragia cerebral y su gravedad, otras patologías cerebrales, el uso de drenaje externo, y el tipo de embarazo (simple o múltiple). Estas variables son independientes de las intervenciones médicas, pero su presencia puede influir en la probabilidad de desarrollar ROP y su severidad.

Algunas variables aportan información relevante solo después del diagnóstico, como la edad gestacional al momento del diagnóstico del grado máximo de ROP, el propio grado de la retinopatía del prematuro y la semana en la que se completó la vascularización retiniana. Estas variables permiten evaluar la progresión de la enfermedad y pueden ayudar a anticipar la necesidad de intervenciones futuras.

Otras variables presentan un significado físico directo, como el área avascular de la retina y la velocidad de vascularización retiniana. La interpretación de estos valores permite una evaluación proactiva de la retina y del prematuro, optimizando el monitoreo continuo y personalizando el manejo clínico.

Finalmente, se destacan las variables de riesgo sobre las cuales es posible intervenir, como el uso y la modalidad de oxigenoterapia (con intubación endotraqueal, con CPAP, o con cánula nasal), tratamiento del *ductus* arterioso persistente, administración de surfactante, transfusiones sanguíneas y la ganancia de peso. La posibilidad de ajustar la administración y frecuencia de estas intervenciones abre la puerta a optimizar el manejo clínico para reducir el riesgo de progresión de la ROP.

Dentro de los múltiples factores de riesgo con relevancia significativa que identificamos, la mayoría se alinean con los datos previamente descritos en la literatura. Variables como la edad gestacional, el peso al nacer, la velocidad de vascularización retiniana, el área avascular retiniana, la ganancia de peso, la displasia broncopulmonar, la enfermedad de la membrana hialina, la apnea, la sepsis, la hemorragia cerebral, las patologías cerebrales confirmadas por neuroimagen, la oxigenoterapia (en sus distintas modalidades), el tratamiento del *ductus* arterioso persistente, el surfactante y las transfusiones sanguíneas son factores que ya han sido documentados como significativos en estudios previos. [36,48,57,61,73,168–170,214–220]

No obstante, existen factores de riesgo más controvertidos que presentan discrepancias en la literatura. Entre ellos se incluyen el *ductus* arterioso persistente, la modalidad de parto (cesárea o vaginal), el tipo de embarazo (simple o múltiple) y el puntaje APGAR, para los cuales los resultados publicados muestran diferencias en cuanto a su asociación con la progresión de la ROP. [36,48,221] Estas discrepancias subrayan la complejidad de esta patología y la necesidad de más estudios que exploren la interacción de estos factores bajo distintas condiciones clínicas y poblacionales.

Las variables como displasia broncopulmonar, *ductus* arterioso y sepsis se asocian con un mayor número de días de oxigenoterapia. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, estas condiciones pueden actuar como factores de confusión más que como factores de riesgo independientes, ya que su presencia incrementa la necesidad de oxigenoterapia.

Los modelos predictivos para la ROP identificados en la literatura sugieren cuatro factores de riesgo que aparecen de manera consistente: la edad gestacional, el peso al nacer, el tiempo de administración de oxígeno y la ganancia de peso postnatal.

Dentro de los modelos predictivos basados en la ganancia de peso, destaca su alta sensibilidad en la identificación de pacientes en riesgo de ROP grave; sin embargo, la especificidad muestra una variabilidad considerable, en muchos casos relativamente baja.[116,121,127] Un metanálisis de Athikarisamy et al. (2021) revela, por ejemplo, que modelos como WINROP, G-ROP, PINT ROP, CHOP ROP, ROPScore y CO-RO alcanzan sensibilidades entre 85-100%, con especificidades que oscilan entre el 35-60%, especialmente en países de ingresos bajos y medios.[214] Convirtiéndose en un desafío alcanzar un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad en diversos contextos clínicos.

Nuestro modelo se enmarca dentro de esta línea de trabajo, con el objetivo de identificar a los prematuros con una probabilidad alta de requerir tratamiento para ROP, y presenta un nivel de sensibilidad de 60% y una especificidad del 95%, lo que refuerza su aplicación práctica para ayudar a los oftalmólogos pediátricos en la etapa temprana de intervención. Alternativamente, podría actuar como un

complemento a otros modelos de alta sensibilidad (93-100%) pero baja especificidad, o para facilitar la toma de decisiones en casos complejos de ROP como los persistentes en estadio 3 en la zona III de la retina.

En el análisis multivariante de nuestro estudio, se identificaron tres variables significativas para el modelo final: el área avascular de la retina, el tiempo de intubación y la velocidad de vascularización.

El área de retina avascular y la velocidad de vascularización retiniana parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la ROP, proporcionando una visión más integral de la enfermedad que podría ser útil en el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas.[222]

La apnea tiene un peso menor en los prematuros examinados con sistemas menos invasivos como RetCam™, PanoCam™ o ICON™, ya que estas herramientas permiten exploraciones rápidas y adecuadas para pacientes en estados de salud más frágiles. En nuestro estudio, sin embargo, esta variable tiene un impacto considerable debido al uso de exploraciones por indentación, lo que sugiere que los resultados podrían no ser generalizables a otros entornos clínicos.

Nuestro trabajo resalta que, incluso en casos de áreas avasculares extensas (hasta 4-5 DD), una buena velocidad de vascularización puede permitir la recuperación sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, cuando la velocidad de vascularización es insuficiente, suelen permanecer áreas avasculares que frecuentemente requieren ser tratadas.[172,223,224] Este hallazgo es congruente con los estudios de Mintz-Hittner et al., quienes observaron una velocidad de vascularización en retinas recurrentes de 0,11 DD/semana, en contraste con 0,23 DD/semana en pacientes sin recurrencia tras tratamiento con bevacizumab intravítreo.[166]

Solo unos pocos modelos predictivos de ROP incluyen variables directamente relacionadas con la retinopatía, como signos fundoscópicos o la edad del diagnóstico de ROP, pero no llegan a centrarse directamente en el desarrollo retiniano.[125,132] En nuestra investigación, hemos abordado esta limitación al analizar variables que evalúan la madurez retiniana, el tejido específico afectado en la ROP. En nuestra investigación, analizamos variables que evalúan específicamente la madurez retiniana, que es la estructura afectada en esta enfermedad. El área avascular y de la tasa de vascularización, ya que, como sugieren nuestros resultados, son más eficaces y precisos que variables más indirectas como EG, PN y ganancia de peso, y probablemente representan una alternativa más económica frente a biomarcadores como los niveles séricos del IGF-1.[108] Además, hemos observado que conocer la tasa de crecimiento vascular retiniana mejora la predicción del modelo en comparación con el modelo previo propuesto por Chaves-Samaniego et al. [167] Es un concepto que ha sido objeto de un creciente interés desde la introducción de fármacos antiangiogénicos en el tratamiento de la ROP.[164,165,169,170]

La inclusión de variables específicas de la retina, combinadas con factores sistémicos, permite una visión más completa de la enfermedad que minimiza el sesgo al no depender únicamente de indicadores indirectos. Interpretamos el área avascular (espacio) y el tiempo de vascularización (espacio/tiempo) como elementos que representan el desarrollo vascular retiniano (materia). Esta analogía sugiere la posibilidad de generar un modelo de predicción más universal, con variables locales, menos ligado a factores más sistémicos como la EG o el PN y, por tanto, más ajustado a la variabilidad individual de los pacientes.

Nuestro modelo se apoya en exploraciones detalladas y estandarizadas con oftalmoscopio binocular indirecto (BIO) y lente de 28 dioptrías, considerado el estándar de oro para la clasificación de las áreas de ROP. De hecho, la zona III es la retina periférica que generalmente se visualiza con el BIO y casi nunca se clasifica mediante interpretación basada en imágenes, dado que es difícil visualizarla.[225]

Para analizar el desarrollo de la ROP, uno de los parámetros más importantes es el área avascular de la retina. Una forma clásica de cuantificar este espacio es dividir la retina en zonas: zonas I, II y III. Desde el centro de la papila al límite temporal de la zona I, existen unos 7 DD; desde este límite hasta el final de la zona II, otros 6 DD; y finalmente, la zona III temporal comprende los 3 DD restantes. Esta segmentación en DD proporciona una medición precisa de la vascularización, ya que las distancias son pequeñas y, por tanto, ofrecen una evaluación detallada. En la práctica, cuando usamos retinógrafos para explorar el avance vascular, lo medimos desde el polo posterior hacia la periferia de la retina.[167,169] Sin embargo, el área avascular no siempre es claramente visible y su cuantificación es compleja debido a la curvatura esférica de la retina.

En particular, la ROP es más frecuente cuando el crecimiento vascular retiniano a las 33-34 semanas de edad postmenstrual alcanza hasta la zona II posterior. Este comportamiento fue inicialmente estudiado en el ensayo CRYOROP, en el que se analizaron tanto las semanas de aparición de la ROP como las semanas en las que alcanzó los estadios de ROP preumbral y umbral.[37] Los resultados mostraron que la velocidad de progresión de la ROP es crítica: cada semana de retraso en el avance vascular reduce en un 23% la probabilidad de alcanzar el umbral de ROP. La importancia del tiempo de progresión fue documentada en 1993 y hoy en día contamos con herramientas para cuantificar esa progresión y estudiar su impacto en la necesidad de tratamiento.

El modelo que presentamos integra la consideración de todos los tipos de pacientes con ROP que requieren tratamiento, sin limitarse a casos o situaciones específicas. En estudios previos, como el de Padhi, se ha observado que en la ROP agresiva la vascularización es especialmente lenta.[170] Los pacientes tratados con anti-VEGF presentan, en general, una extensa área avascular y un retraso en la vascularización.[226] Este patrón es característico también de la ROP tipo 1, mientras que los pacientes con ROP tipo 2 persistente que requieren tratamiento muestran una tasa de vascularización aún más lenta. En el estudio ETROP, aquellos ojos tenían un riesgo $\geq 15\%$ fueron clasificados como preumbral de “alto riesgo”. [136] En nuestro modelo, esto se refleja en la Tabla de riesgo 3, donde algunos ojos presentan un área avascular temporal de 2-3 DD y un riesgo $>15\%$. Nuestro enfoque permite comprender por qué en ciertos casos es necesario tratar la ROP persistente en estadio 3 y nos permite abordar las diferentes manifestaciones clínicas de la ROP.

Además de estos factores estructurales, algunos factores de riesgo son potencialmente modificables, lo que abre la posibilidad de reducir el riesgo de progresión de la ROP mediante cambios en el manejo clínico. Uno de los factores más destacados es el tiempo de intubación. La ganancia de peso postnatal es otro factor que contribuye a la vascularización rápida de la retina, por lo que asegurar un crecimiento óptimo podría ser una estrategia beneficiosa en la prevención de la ROP.[163]

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es su duración, dado que se llevó a cabo a lo largo de 20 años. Durante este tiempo, numerosos factores han experimentado cambios. Sin embargo, las variables de área avascular y velocidad de vascularización se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo, lo que proporciona una base sólida para la validez de nuestros hallazgos en estos parámetros específicos.[167,169] Otra limitación es que este estudio se realizó en un único centro de referencia, lo que contribuye a la homogeneidad en los métodos de evaluación, aunque introduce el riesgo de sesgo inherente al contar con un único explorador.

Otro factor relevante a considerar es el crecimiento ocular en los neonatos prematuros. La longitud axial del ojo crece a un ritmo promedio de 0,11 mm/semana en aquellos con retinopatía, en comparación con 0,24 mm/semana en prematuros sin retinopatía, con un crecimiento total de aproximadamente 2 mm entre las semanas 31 y 42.[227,228] Aunque el ojo y la papila óptica crecen a velocidades diferentes, el diámetro del disco óptico es una medida útil debido a su precisión relativa. En nuestro estudio, utilizamos el diámetro horizontal del disco como unidad de medida, que oscila entre 0,93 y 1,11 mm, permitiendo

una mayor precisión que la proporcionada por las zonas retinianas (zonas I, II y III), que tienen delimitaciones anatómicas menos exactas y que varían con el crecimiento ocular.[35,209,229,230]

La velocidad de crecimiento ocular varía no solo entre la papila y la longitud axial, sino también según la ubicación específica dentro del ojo. Por ejemplo, el crecimiento es menor en el polo posterior, y la distancia foveo-papilar es la que presenta menos cambios.[165] Por ello, la medición de la velocidad de vascularización puede presentar limitaciones. La forma directa de calcularla, midiendo desde el origen en el disco óptico hasta el límite del área avascular, es precisa y reproducible con la ayuda de retinografías pero no permite evaluar cambios en el área avascular con el crecimiento del ojo.[170] La medición indirecta, desde la ora serrata hasta el límite de la zona vascular, incluye tanto el área avascular como el crecimiento ocular en su cálculo. Esto plantea una limitación en la capacidad para evaluar cambios específicos en el área avascular a medida que el ojo crece, un aspecto que podría abordarse en futuros estudios. Aunque la estandarización del método, comparando siempre la papila del mismo paciente, ayuda a mitigar este sesgo, esta variabilidad sigue siendo un factor a considerar en los estudios de ROP basados en imágenes digitales.

Otra limitación inherente al diseño de nuestro modelo es que no evalúa la neovascularización aberrante ni las áreas de retina avascular dentro de las zonas clasificadas como "vasculares", una situación que se observa principalmente en casos graves de ROP agresiva posterior, en los cuales estas zonas pueden vascularizarse posteriormente. Este aspecto representa un posible sesgo en la medición, especialmente en los tipos más graves de ROP, y subraya la importancia de desarrollar técnicas que permitan evaluar estas áreas con mayor precisión.

En nuestra población de estudio, aproximadamente el 50% de los niños con EG $\leq$ 24 semanas requirieron tratamiento para ROP.[167] Este dato pone de relieve la importancia de los modelos predictivos para identificar precozmente a los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, todos los modelos de predicción están condicionados por variables que requieren evaluaciones temporales, como la ganancia de peso, que debe observarse durante un período específico para obtener datos precisos. En nuestro modelo, la primera evaluación incluye variables como el área avascular y la duración de la intubación mecánica, mientras que la velocidad de vascularización se determina tras unas semanas adicionales para calcular la tasa de avance vascular (DD/semana).

La fase II de la ROP ocurre, principalmente, entre las semanas 32 y 42 postnatales, periodo en el cual se desarrollan el 90% de los casos de esta patología. Si el área isquémica (retina avascular) es muy extensa y no se reduce mediante un adecuado desarrollo vascular, el riesgo de progresión a una ROP severa aumenta significativamente. Una tasa de vascularización menor a 0,5 DD/semana representa un punto de corte cómodo y práctico en el ámbito clínico, ya que se asocia con un riesgo de tratamiento para ROP significativamente elevado. De hecho, los pacientes con una velocidad de vascularización inferior a 0,5 DD/semana presentan un riesgo de intervención hasta 19 veces mayor en comparación con aquellos cuya velocidad es igual o superior a este umbral. Así, cuando el avance vascular no alcanza al menos 1 DD en dos semanas o 2 DD en cuatro semanas, y si el área avascular inicial es superior a 4 DD, el riesgo de proliferación fibrovascular aumenta considerablemente debido a la falta de compensación isquémica. Este punto de corte también puede resultar relevante en el seguimiento tras la administración de fármacos anti-VEGF. Por ejemplo, aunque una dosis de 0,25 mg de Bevacizumab puede aumentar la tasa de vascularización y lograr la regresión de la ROP en algunos casos, puede resultar insuficiente en otros, ocasionando una reactivación de la enfermedad.[226]

Las áreas avasculares extensas presentan un desafío clínico, ya que incluso una tasa de vascularización óptima ($\geq$ 0,5 DD/semana) puede no ser suficiente para inhibir la proliferación fibrovascular. Esta situación es especialmente observable en ROP en zona I, en casos de gemelos con antecedentes de sufrimiento fetal, o en pacientes con patología anóxica del cordón umbilical, donde los niños, aunque tengan una EG

> 30 semanas y hayan requerido poca o ninguna ventilación mecánica, en áreas avasculares muy extensas ≥ 7 DD, muestran un riesgo elevado de progresión de ROP.[72,231]

Este modelo predictivo sitúa a la retina como epicentro del análisis, transforma la metodología convencional y abre nuevas vías para desarrollar algoritmos más sensibles y ajustados a la progresión real de la enfermedad. Más allá de ser una herramienta de predicción, el modelo nos acerca a una medicina más personalizada, alineada con la fisiopatología.

Dado que se emplean medidas accesibles y factibles en la práctica clínica diaria, podría aplicarse en una variedad de entornos clínicos, incluyendo aquellos con recursos limitados. Sin embargo, previamente hay que realizar una validación externa del modelo en diferentes poblaciones para asegurar su generabilidad. También hay que tener presente que la técnica de indentación escleral utilizada requiere una curva de aprendizaje significativa para oftalmólogos pediátricos sin experiencia previa. Esta necesidad de formación adicional puede aumentar tanto el tiempo necesario para realizar las exploraciones como el riesgo de complicaciones, tales como episodios de bradicardia. Con el fin de ayudar a los novales en la técnica de indentación, en contacto con un dibujante experto, realizamos dos figuras recogidas en la tesis y útiles para la enseñanza.

Además, este enfoque predictivo de la ROP podría tener implicaciones más amplias en la monitorización de la salud de los prematuros. Similar a los pacientes diabéticos, en quienes el estado de los vasos sanguíneos en la retina se considera un marcador indirecto de su salud general, el estado vascular de la retina en los neonatos podría ser un indicador cuantificable y objetivo del estado sistémico del prematuro.

De cara al futuro, es fundamental que los modelos predictivos estén claramente definidos, sean reproducibles y minimicen la interpretación subjetiva, especialmente en evaluaciones basadas en imágenes para asegurar su efectividad en diversos contextos.[222]

8. CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado un modelo predictivo de la necesidad de tratamiento de ROP. El modelo explica un 60% de la variabilidad y viene explicada por tres variables clínicas: área avascular en la retina temporal a las 4 semanas de edad postnatal, duración en días de ventilación mecánica invasiva y velocidad de vascularización semanal cuantificada en diámetros papilares semanales.
2. Al realizar el análisis bivariante aparecen numerosos factores de riesgo físicos: área avascular y velocidad de vascularización; y clínicos que asocian a la necesidad de tratamiento de la retinopatía. Los factores de riesgo significativos son: velocidad de vascularización retiniana < 0.5 DD/semana, tratamiento de drenaje externo para hipertensión intracraneal, hemorragia cerebral, displasia broncopulmonar (severa), ductus arterioso persistente, tratamiento del ductus arterioso persistente, sepsis, área avascular de la retina en el primer examen, transfusión sanguínea, tratamiento con surfactante, duración de la ventilación mecánica invasiva y duración del soporte respiratorio no invasivo con CPAP.
3. Se han diseñado dos tablas de riesgo en función de las tres variables significativas que pertenecen al modelo predictivo. Los prematuros con una velocidad de vascularización retiniana mayor o igual a 0,5 DD por semana presentan tres patrones de riesgo diferenciados:
 - Aquellos con un área avascular ≤ 4 DD no requirieron tratamiento para ROP en ningún caso.
 - Los casos con un área avascular ≥ 7 DD mostraron un riesgo elevado de requerir tratamiento para ROP ($\geq 17\%$), independientemente de la administración de ventilación mecánica invasiva.
 - En los neonatos con un área avascular de entre 5 y 6 DD, el riesgo de requerir tratamiento para ROP aumenta directamente en relación con la duración de la ventilación mecánica invasiva.

Y en prematuros con una velocidad de vascularización inferior a 0,5 DD por semana, el riesgo elevado de requerir tratamiento para ROP se manifiesta incluso en pacientes con áreas avasculares de tan solo 2-3 DD. Este riesgo se incrementa de manera directamente proporcional a la duración de la ventilación mecánica invasiva.

1. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 2018 Aug;192:xxviii. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.024>
2. 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 Jun;45(6):2020–32. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1169>
3. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Apr;41(5):1217–28.
4. Fevereiro-Martins M do R, Marques-Neves CAM, Areias MHFGP, Bicho MDP. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling Pathways. *Surv Ophthalmol.* 2022 Nov; <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.11.007>
5. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2005 May;25(5):341–8. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211290>
6. Hartnett ME. Discovering Mechanisms in the Changing and Diverse Pathology of Retinopathy of Prematurity: The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Apr;60(5):1286–97. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25525>
7. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet (London, England).* 2013 Oct;382(9902):1445–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60178-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60178-6)
8. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. Vol. 49, *Investigative ophthalmology & visual science*. United States; 2008. p. 5177–82. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2584>
9. Banjac L, Banjac G, Kotur-Stevuljević J, Spasojević-Kalimanovska V, Gojković T, Bogavac-Stanojević N, et al. Pro-oxidants and antioxidants in retinopathy of prematurity. *Acta Clin Croat.* 2018 Sep;57(3):458–63. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.08>
10. Cho E, Das U, Sidelnikov D, Balasubramanian T, Shats D, Mansoor S, et al. Retinal blood flow association with age and weight in infants at risk for retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2024 Jun;14(1):12790. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63534-6>
11. Hardy P, Lamireau D, Hou X, Dumont I, Abran D, Nuyt AM, et al. Major role for neuronal NO synthase in curtailing choroidal blood flow autoregulation in newborn pig. *J Appl Physiol.* 2001 Oct;91(4):1655–62. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.4.1655>
12. Hardy P, Nuyt AM, Abran D, St-Louis J, Varma DR, Chemtob S. Nitric oxide in retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn pigs: interactions with prostaglandins. *Pediatr Res.* 1996 Mar;39(3):487–93. <https://doi.org/10.1203/00006450-199603000-00017>
13. Traub T, Said M, Mohamed M, Aly H. Carbon dioxide and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2020 Sep;33(17):2882–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1562545>
14. Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an american ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2010 Dec;108:96–119.
15. Gu X, El-Remessy AB, Brooks SE, Al-Shabrawey M, Tsai N-T, Caldwell RB. Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003 Sep;285(3):C546–54. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00424.2002>
16. Saito Y, Geisen P, Uppal A, Hartnett ME. Inhibition of NAD(P)H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2007 Jun;13:840–53.

17. Chen X, Hall H, Simpson JP, Leon-Salas WD, Ready DF, Weake VM. Cytochrome b5 protects photoreceptors from light stress-induced lipid peroxidation and retinal degeneration. *NPJ aging Mech Dis.* 2017;3:18. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0019-6>
18. Poggi C, Giusti B, Vestri A, Pasquini E, Abbate R, Dani C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Oct;25 Suppl 4:131–4. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.714976>
19. Beharry KD, Cai CL, Sharma P, Bronshtein V, Valencia GB, Lazzaro DR, et al. Hydrogen peroxide accumulation in the choroid during intermittent hypoxia increases risk of severe oxygen-induced retinopathy in neonatal rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Nov;54(12):7644–57. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13040>
20. Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling pathways triggered by oxidative stress that mediate features of severe retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Jan;131(1):80–5. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.986>
21. Qanungo S, Mukherjee M. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol Cell Biochem.* 2000 Dec;215(1–2):11–9. <https://doi.org/10.1023/a:1026511420505>
22. Bharadwaj AS, Appukuttan B, Wilmarth PA, Pan Y, Stempel AJ, Chipps TJ, et al. Role of the retinal vascular endothelial cell in ocular disease. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Jan;32:102–80. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.004>
23. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2015 Jan;122(1):200–10. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.050>
24. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med.* 1995 Oct;1(10):1024–8. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1024>
25. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jan;92(3):905–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.3.905>
26. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(3):257–76. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.004>
27. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 May;98(10):5804–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.101113998>
28. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, van Marter L, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr.* 2016 Jun;105(6):576–86. <https://doi.org/10.1111/apa.13350>
29. Jensen AK, Ying G-S, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Postnatal serum insulin-like growth factor I and retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017 May;37(5):867–72. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001247>
30. Fu Y, Lei C, Qibo R, Huang X, Chen Y, Wang M, et al. Insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity: A systemic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(6):1153–65. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2023.06.010>
31. Classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1953 Oct;36(10):1333–5.
32. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1984 Jul;74(1):127–33.

33. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1987 Jul;105(7):906–12.
34. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2005 Jul;123(7):991–9. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.7.991>
35. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan R V, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51–68. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2021.05.031>
36. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618–37. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.002>
37. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):230–7. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31665-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31665-9)
38. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013 May;368(22):2094–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302298>
39. Cummings JJ, Polin RA. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2016 Aug;138(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1576>
40. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2010 Jul;157(1):69–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.046>
41. Prakash R, De Paoli AG, Oddie SJ, Davis PG, McGuire W. Masks versus prongs as interfaces for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2022 Nov;11(11):CD015129. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015129>
42. Zhu T, Zhang L, Zhao F, Qu Y, Mu D. Association of maternal hypertensive disorders with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175374>
43. Manzoni P, Farina D, Maestri A, Giovannozzi C, Leonessa ML, Arisio R, et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta Paediatr*. 2007 Feb;96(2):221–6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00091.x>
44. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. *Neonatology*. 2014;106(2):81–6. <https://doi.org/10.1159/000358189>
45. 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):189–99. <https://doi.org/10.1159/000357556>
46. Port AD, Chan RVP, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 2014 Oct;252(10):1669–77. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2716-1>
47. Anaya-Alaminos R, García-Serrano JL, Cantero-Hinojosa J. Prenatal and postnatal factors increase risk of severe ROP. Vol. 27, *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal*

- Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. England; 2014. p. 635–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.818648>
48. Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2018 Apr;18(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0732-3>
 49. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jan;97(1):15–7. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301411>
 50. Park HW, Lim G, Chung S-H, Chung S, Kim KS, Kim S-N. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2015 Dec;30(12):1828–35. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828>
 51. Kua KP, Lee SWH. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jan;83(1):180–91. <https://doi.org/10.1111/bcp.13089>
 52. Lin Y-W, Chen S-N, Muo C-H, Sung F-C, Lin M-H. Risk of Retinopathy of Prematurity in Preterm Births with Respiratory Distress Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Int J Gen Med.* 2022;15:2149–62. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S344056>
 53. Bourla DH, Gonzales CR, Valijan S, Yu F, Mango CW, Schwartz SD. Association of systemic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. *Retina.* 2008 Mar;28(3 Suppl):S58–64. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31815075b0>
 54. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian J Pediatr.* 2011 Jul;78(7):812–6. <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0363-7>
 55. Northway WHJ, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967 Feb;276(7):357–68. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
 56. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Angert RM, Lin J, Mian U. Trends in retinopathy of prematurity over a 5-year period in a racially diverse population. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(2):138–42. <https://doi.org/10.3928/23258160-20140306-07>
 57. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Liu CCL, Chu BCY, Yuen CYF. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol.* 2015 Jun;35(3):365–73. <https://doi.org/10.1007/s10792-014-9956-2>
 58. Atalay D, Salihoğlu O, Can E, Beşkardeş A, Hatipoğlu S. Short-term outcomes of very low birth weight infants born at a tertiary care hospital, Istanbul, Turkey. *Iran J Pediatr.* 2013 Apr;23(2):205–11.
 59. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LEH. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest.* 2008 Feb;118(2):526–33. <https://doi.org/10.1172/JCI33813>
 60. Uberos J, Fernandez-Marin E, Campos-Martínez A, Ruiz-López A, García-Serrano JL. Blood products transfusion and retinopathy of prematurity: A cohort study. *Acta Ophthalmol.* 2023 May;101(3):e294–301. <https://doi.org/10.1111/aos.15269>
 61. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234266>
 62. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016 Jan;137(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730>

63. Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2000 Jun;84(6):596–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.6.596>
64. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):514–8. <https://doi.org/10.1542/peds.104.3.514>
65. Lee EY, Kim SS, Park GY, Lee SH. Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Feb;63(2):56–62. <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00990>
66. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1685–91. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1884>
67. Lust C, Vesoulis Z, Jackups RJ, Liao S, Rao R, Mathur AM. Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2019 Mar;39(3):393–400. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0274-9>
68. Lundgren P, Athikarissamy SE, Patole S, Lam GC, Smith LE, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2018 May;107(5):759–66. <https://doi.org/10.1111/apa.14187>
69. Balasubramanian H, Sindhur M, Doshi A, Srinivasan L, Kabra NS, Malpani A, et al. Predictors and ocular outcomes of rescue treatment in preterm infants with treated retinopathy of prematurity—a retrospective study. *Eye (Lond)*. 2021 Jul;35(7):1937–45. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01186-2>
70. Hengartner T, Adams M, Pfister RE, Snyers D, McDougall J, Waldvogel S, et al. Associations between Red Blood Cell and Platelet Transfusions and Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*. 2020 Dec;117(5):1–7. <https://doi.org/10.1159/000512020>
71. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)*. 2017 Oct;31(10):1451–5. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.76>
72. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Nov 11];25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>
73. Wang X, Tang K, Chen L, Cheng S, Xu H. Association between sepsis and retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May;9(5):e025440. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025440>
74. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2002 May;120(5):595–9. <https://doi.org/10.1001/archopht.120.5.595>
75. 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* (Chicago, Ill 1960). 2002 Nov;120(11):1470–6. <https://doi.org/10.1001/archopht.120.11.1470>
76. Jalali S, Kesarwani S, Hussain A. Outcomes of a protocol-based management for zone 1 retinopathy of prematurity: the Indian Twin Cities ROP Screening Program report number 2. *Am J Ophthalmol*. 2011 Apr;151(4):719–724.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.10.007>

77. Good W V, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):15–23. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1413>
78. García H, Villasis-Keever MA, Zavala-Vargas G, Bravo-Ortiz JC, Pérez-Méndez A, Escamilla-Núñez A. Global Prevalence and Severity of Retinopathy of Prematurity over the Last Four Decades (1985-2021): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2024 Feb;55(2):102967. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.102967>
79. Modrzejewska M, Bosy-Gąsior W. Most Up-to-Date Analysis of Epidemiological Data on the Screening Guidelines and Incidence of Retinopathy of Prematurity in Europe-A Literature Review. *J Clin Med*. 2023 May;12(11). <https://doi.org/10.3390/jcm12113650>
80. Pérez-Muñuzuri A, López-Suárez O, Mandiá-Rodríguez N, López-Sanguos C, Blanco-Teijeiro MJ, Couce ML. Validation of an IGF1 Screening Method for Retinopathy of Pre-maturity. *Front Pediatr*. 2020;8:615716. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.615716>
81. Garcia-Serrano JL, Uberos Fernández J, Anaya-Alaminos R, Jerez-Calero A, Padilla-Torres JF, Ramírez-García MC, et al. “Oxygen with love” and diode laser treatment decreases comorbidity and avoidable blindness due to retinopathy of prematurity: results achieved in the past 12 years. *Pediatr Neonatol*. 2013 Dec;54(6):397–401. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.05.003>
82. Bandrés, C. G., Palacios, P. T., Alonso, C. R. P., & Puerto MJM. Retinopatía del prematuro: aspectos clínicos y epidemiológicos en nuestro medio. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1996;71(3):227–34.
83. Vallejo, J. O., Ruhi, F. C., Serra, M. S., Rotger, E. F., Ferre, C. G., & Jaume MF. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr*. 1997;47:172–6.
84. Montañéz FJ, Olea JL. [Eleven years experience in the management of retinopathy of prematurity in the Balearic Islands]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005 Dec;80(12):713–8. <https://doi.org/10.4321/s0365-66912005001200006>
85. Quiles, M. J. P., Pedraza, R. S., Lucas, J. B., Estrada, R. C., Gutiérrez, F. F., Martínez, M. Z., & Galera JMG. Retinopatía del prematuro. Resultados tras un año de seguimiento. *An Esp Pediatr*. 1996;44:482–4.
86. Grunauer N, Iriondo Sanz M, Serra Castanera A, Krauel Vidal J, Jiménez González R. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995–2001. *An Pediatría [Internet]*. 2003;58(5):471–7. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(03\)78095-3](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(03)78095-3)
87. Rodríguez-Hurtado FJ, Cañizares JM. [Screening for retinopathy of prematurity. Our experience about limits of birth weight, post-conceptional age and other risk factors]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006 May;81(5):275–9. <https://doi.org/10.4321/s0365-66912006000500006>
88. Martín Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatría [Internet]*. 2003;58(2):156–61. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(03\)78019-9](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(03)78019-9)
89. Hernández M, Orduña C, Bosch V, Salinas R, Alcaraz JL, Marín JM. [Retinopathy of prematurity in the Murcia region of Spain. Incidence and severity]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Jul;83(7):423–8. <https://doi.org/10.4321/s0365-66912008000700006>
90. González Viejo I, Ferrer Novella C, Pueyo Royo V, García Martín E, Rite Gracia S, Caballero Pérez V, et al. [Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?]. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jan;74(1):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.08.003>
91. Darlow BA, Lui K, Kusuda S, Reichman B, Håkansson S, Bassler D, et al. International variations and trends in the treatment for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2017 Oct;101(10):1399–404. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-310041>
92. de Las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F, Pérez Frías FJ, Sánchez Tamayo T. Risk factors

- associated with Retinopathy of Prematurity development and progression. *Sci Rep*. 2022 Dec;12(1):21977. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26229-4>
93. Cabañas Poy MJ, Montoro Ronsano JB, Castillo Salinas F, Martín Begué N, Clemente Bautista S, Gorgas Torner MQ. Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2022 Dec;35(25):8027–31. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1940937>
 94. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):35–49. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.205>
 95. Norman M, Hellström A, Hallberg B, Wallin A, Gustafson P, Tornqvist K, et al. Prevalence of Severe Visual Disability Among Preterm Children With Retinopathy of Prematurity and Association With Adherence to Best Practice Guidelines. *JAMA Netw open*. 2019 Jan;2(1):e186801. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.6801>
 96. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1988 Apr;106(4):471–9. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060130517027>
 97. Rothschild MI, Russ R, Brennan KA, Williams CJ, Berrones D, Patel B, et al. The Economic Model of Retinopathy of Prematurity (EcROP) Screening and Treatment: Mexico and the United States. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:110–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.04.014>
 98. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, Martínez Fernández R, Galdós Iztueta M, Peralta Calvo J, et al. Screening program for retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 May;88(5):184–8. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2012.07.030>
 99. Organization WH. Neonatal mortality rate (per 1000 live births) [Indicator] [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 20]. p. data.who.int.
 100. UNDP (United Nations Development Programme). Human Development Report 2023-24: Breaking the gridlock: Reimagining cooperation in a polarized world [Internet]. 2024.
 101. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gilbert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr*. 2009 Aug;76(8):801–4. <https://doi.org/10.1007/s12098-009-0175-1>
 102. Jefferies A. Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatr Child Health*. 2010 Dec;15(10):667–74. <https://doi.org/10.1093/pch/15.10.667>
 103. Fierston WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3061>
 104. Xu Y, Zhou X, Zhang Q, Ji X, Zhang Q, Zhu J, et al. Screening for retinopathy of prematurity in China: a neonatal units-based prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec;54(13):8229–36. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12297>
 105. Bowe T, Nyamai L, Ademola-Popoola D, Amphornphruet A, Anzures R, Cernichiaro-Espinosa LA, et al. The current state of retinopathy of prematurity in India, Kenya, Mexico, Nigeria, Philippines, Romania, Thailand, and Venezuela. *Digit J Ophthalmol DJO*. 2019 Apr;25(4):49–58. <https://doi.org/10.5693/djo.01.2019.08.002>
 106. Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S, Shetty B, Vidyasagar D. Role of tele-medicine in retinopathy of prematurity screening in rural outreach centers in India - a report of 20,214 imaging sessions in the KIDROP program. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Oct;20(5):335–45. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.05.002>

107. Gilbert C, Malik ANJ, Nahar N, Das SK, Visser L, Sitati S, et al. Epidemiology of ROP update - Africa is the new frontier. *Semin Perinatol.* 2019 Oct;43(6):317–22. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.05.002>
108. 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 Apr;123(4):804–16. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.003>
109. Binenbaum G, Bell EF, Donohue P, Quinn G, Shaffer J, Tomlinson LA, et al. Development of Modified Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity: Primary Results From the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Sep;136(9):1034–40. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.2753>
110. Binenbaum G, Tomlinson LA, de Alba Campomanes AG, Bell EF, Donohue P, Morrison D, et al. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Jan;138(1):31–7. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.4517>
111. Ahmed ISH, Aclimandos W, Azad N, Zaheer N, Barry JS, Ambulkar H, et al. The Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Model: A Multi-institutional Validation Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022 Jun;29(3):296–301. <https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1939885>
112. Caruggi S, Scaramuzzi M, Calevo MG, Priolo E, Sposetti L, Camicione P, et al. Validation of the postnatal growth and retinopathy of prematurity screening criteria: A retrospective Italian analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Apr;11206721211011362. <https://doi.org/10.1177/11206721211011362>
113. Chaves-Samaniego MJ, Gómez Cabrera C, Chaves-Samaniego MC, Escudero Gómez J, García Campos JM, Muñoz Hoyos A, et al. Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting retinopathy of prematurity. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2020 Apr;33(8):1302–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1517325>
114. Schalijs-Delfos NE, Zijlman BL, Cats BP. Towards a universal approach for screening of retinopathy of prematurity (ROP). *Doc Ophthalmol.* 92(2):137–44. <https://doi.org/10.1007/BF02583285>
115. Termote JUM, Donders ART, Schalijs-Delfos NE, Lenselink CH, Derkzen van Angeren CS, Lissone SCJL, et al. Can screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol Neonate.* 2005;88(2):92–7. <https://doi.org/10.1159/000085295>
116. 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 (Chicago, Ill 1960).* 2006 Dec;124(12):1711–8. <https://doi.org/10.1001/archopht.124.12.1711>
117. 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 Apr;123(4):e638–45. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2697>
118. Yang MB, Donovan EF. Risk analysis and an alternative protocol for reduction of screening for retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009 Dec;13(6):539–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.10.002>
119. Slidsborg C, Forman JL, Rasmussen S, Jensen H, Nissen KR, Jensen PK, et al. A new risk-based screening criterion for treatment-demanding retinopathy of prematurity in Denmark. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e598–606. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1974>
120. Binenbaum G, Ying G, 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

Mar;127(3):e607-14. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2240>

121. 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* (Chicago, Ill 1960). 2012 Dec;130(12):1560–5. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.2524>
122. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (Lond)*. 2012 Mar;26(3):400–6. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.334>
123. van Sorge AJ, Schalijs-Delfos NE, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, van Hillegersberg JLAM, van Liempt ILA, et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol*. 2013 Sep;97(9):1143–7. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303123>
124. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, et al. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):67–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.038>
125. Ying G-S, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Mar;133(3):304–11. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5185>
126. Senthil MP, Salowi MA, Bujang MA, Kueh A, Siew CM, Sumugam K, et al. Risk Factors and Prediction Models for Retinopathy of Prematurity. *Malays J Med Sci*. 2015 Sep;22(5):57–63.
127. 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 Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Feb;20(1):19–24. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.10.017>
128. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171467>
129. Ricard CA, Dammann CEL, Dammann O. Screening Tool for Early Postnatal Prediction of Retinopathy of Prematurity in Preterm Newborns (STEP-ROP). *Neonatology*. 2017;112(2):130–6. <https://doi.org/10.1159/000464459>
130. McCauley K, Chundu A, Song H, High R, Suh D. Implementation of a Clinical Prediction Model Using Daily Postnatal Weight Gain, Birth Weight, and Gestational Age to Risk Stratify ROP. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 Sep;55(5):326–34. <https://doi.org/10.3928/01913913-20180405-02>
131. Pivodic A, Hård A-L, Löfqvist C, Smith LEH, Wu C, Bründer M-C, et al. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Jan;138(1):21–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.4502>
132. Pivodic A, Johansson H, Smith LEH, Hård A-L, Löfqvist C, Yoder BA, et al. Development and validation of a new clinical decision support tool to optimize screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2022 Nov;106(11):1573–80. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318719>
133. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1317–25. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.10.030>

134. Wang L, Zhang ZF, Li MH, Wang YS. [Spontaneous regression of the retinopathy of prematurity]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2021 Feb;57(2):150–5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20200331-00231>
135. Li Y-A, Zhou X-H, Cai X-J, Yang C-H. Clinical feature and predictive factor analysis for spontaneous regression of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(12):1978–84. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.12.13>
136. Good W V. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233–50.
137. Marlow N, Stahl A, Lepore D, Fielder A, Reynolds JD, Zhu Q, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021 Oct;5(10):698–707. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00195-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00195-4)
138. Adams GG, Bunce C, Xing W, Butler L, Long V, Reddy A, et al. Retinopathy of prematurity in the United Kingdom: retreatment rates, visual and structural 1-year outcomes. *Eye (Lond)*. 2018 Nov;32(11):1752–9. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0151-y>
139. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):238–44. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31664-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31664-7)
140. Laser therapy for retinopathy of prematurity. Laser ROP Study Group. Vol. 112, *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill.: 1960). United States; 1994. p. 154–6. <https://doi.org/10.1001/archophth.1994.01090140028007>
141. Ng EYJ, 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. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):928–34; discussion 935. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)01017-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)01017-x)
142. Connolly BP, Ng EYJ, 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. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):936–41. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)01015-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)01015-6)
143. Wallace DK, Wu KY. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2013 Jun;40(2):297–310. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.02.005>
144. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2003 Dec;121(12):1684–94. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.12.1684>
145. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016;109(4):369–76. <https://doi.org/10.1159/000444901>
146. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 2007 Nov;245(11):1727–30. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0661-y>
147. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(7):603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007374>
148. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. Comparison of efficacy between anti-vascular

- endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol.* 2018 Jan;18(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0685-6>
149. VanderVeen DK, Cataltepe SU. Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy for retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol.* 2019 Oct;43(6):375–80. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.05.011>
 150. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2019 Oct;394(10208):1551–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
 151. Patel CK, Carreras E, Henderson RH, Wong SC, Berg S. Evolving outcomes of surgery for retinal detachment in retinopathy of prematurity: the need for a national service in the United Kingdom : An audit of surgery for acute tractional retinal detachment complicating ROP in the UK. *Eye (Lond).* 2022 Aug;36(8):1590–6. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01679-8>
 152. Hansen ED, Hartnett ME. A review of treatment for retinopathy of prematurity. *Expert Rev Ophthalmol.* 2019;14(2):73–87. <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1596026>
 153. Aoyama K, Kondou Y, Suzuki Y, Sakai H, Oshima M, Inada E. Anesthesia protocols for early vitrectomy in former preterm infants diagnosed with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Anesth.* 2010 Aug;24(4):633–8. <https://doi.org/10.1007/s00540-010-0937-y>
 154. Iwahashi-Shima C, Miki A, Hamasaki T, Otori Y, Matsushita K, Kiuchi Y, et al. Intraocular pressure elevation is a delayed-onset complication after successful vitrectomy for stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina.* 2012 Sep;32(8):1636–42. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182551c54>
 155. Kondo H, Arita N, Osato M, Hayashi H, Oshima K, Uchio E. Late recurrence of retinal detachment following successful vitreous surgery for stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):661–666.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.10.006>
 156. Asturias AL, Gilbert C, Silva JC, Quinn GE. Implementation of telemedicine screening for retinopathy of prematurity in rural areas in Guatemala. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2022 Feb;26(1):22.e1–22.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.08.307>
 157. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000 Feb;105(2):295–310. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.295>
 158. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, Solans-Pérez de Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and Environmental Influences on Retinopathy of Prematurity. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:764159. <https://doi.org/10.1155/2015/764159>
 159. Holmes JM, Duffner LA. The effect of litter size on normal retinal vascular development in the neonatal rat. *Curr Eye Res.* 1995 Aug;14(8):737–40. <https://doi.org/10.3109/02713689508998503>
 160. Holmes JM, Duffner LA. The effect of postnatal growth retardation on abnormal neovascularization in the oxygen exposed neonatal rat. *Curr Eye Res.* 1996 Apr;15(4):403–9. <https://doi.org/10.3109/02713689608995831>
 161. Dhaliwal CA, Wade J, Gillespie T, Aspinall P, McIntosh N, Fleck BW. Early retinal blood vessel growth in normal and growth restricted rat pups raised in oxygen and room air. *Br J Ophthalmol.* 2011 Nov;95(11):1592–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300276>

162. Moreton RBR, Fleck BW, Fielder AR, Williams CA, Butler L, Wilson C, et al. The effect of oxygen saturation targeting on retinal blood vessel growth using retinal image data from the BOOST-II UK Trial. *Eye (Lond)*. 2016 Apr;30(4):577–81. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.280>
163. Solans Pérez de Larraya AM, Ortega Molina JM, Uberos Fernández J, González Ramírez AR, García Serrano JL. Speed of Retinal Vascularization in Retinopathy of Prematurity: Risk and Protective Factors. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2721578. <https://doi.org/10.1155/2019/2721578>
164. Lai T-T, Yang C-M, Hsieh Y-T, Yeh P-T, Huang C-W, Tsai C-Y. Rate of and time to complete retinal vascularization in premature infants and associated factors. *Retina*. 2022 Oct; <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003627>
165. Bayramoglu SE, Sayin N. Inter-eye comparison of retinal vascular growth rate and angiographic findings following unilateral bevacizumab treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Dec;11206721211064020. <https://doi.org/10.1177/11206721211064019>
166. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016 Sep;123(9):1845–55. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.04.028>
167. Chaves-Samaniego MJ, García Castejón M, Chaves-Samaniego MC, Solans Perez Larraya A, Ortega Molina JM, Muñoz Hoyos A, et al. Risk Calculator for Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment. *Front Pediatr*. 2020;8:529639. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.529639>
168. Ni Y-Q, Huang X, Xue K, Yu J, Ruan L, Shan H-D, et al. Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr;55(5):3165–70. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13744>
169. Solans Pérez de Larraya AM, Ortega Molina JM, Fernández JU, Escudero Gómez J, Salgado Miranda AD, Chaves Samaniego MJ, et al. Retinal vascular speed <0.5 disc diameter per week as an early sign of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Jul;28(4):441–5. <https://doi.org/10.1177/1120672118761328>
170. Padhi TR, Bhusal U, Padhy SK, Patel A, Kelgaonker A, Khalsa A, et al. The retinal vascular growth rate in babies with retinopathy of prematurity could indicate treatment need. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Apr;70(4):1270–7. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1484_21
171. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):e417–20. <https://doi.org/10.1111/aos.13008>
172. Hanif AM, Gensure RH, Scruggs BA, Anderson J, Chiang MF, Campbell JP. Prevalence of persistent avascular retina in untreated children with a history of retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2022 Feb;26(1):29–31. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.09.004>
173. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001 Aug;119(8):1110–8. <https://doi.org/10.1001/archopht.119.8.1110>
174. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1547–52. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.03.056>
175. Protsyk O, García Serrano JL. Mechanical Ventilation, Retinal Avascularity and Rate of Vascularisation: A Triad of Predictors for Retinopathy of Prematurity Treatment. *J Pers Med*. 2024 Mar;14(4). <https://doi.org/10.3390/jpm14040379>

176. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):189–95. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2996>
177. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Kong L, Smith LE, Hubbard GB, et al. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Late Recurrences and Additional Treatments. *Ophthalmology*. 2018 Dec;125(12):1961–6. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.001>
178. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Orazi L, Baldascino A, Ji MH, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):218–26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.005>
179. Crouch ER, Kraker RT, Wallace DK, Holmes JM, Repka MX, Collinge JE, et al. Secondary 12-Month Ocular Outcomes of a Phase 1 Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Jan;138(1):14–20. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.4488>
180. Lepore D, Ji MH, Quinn GE, Amorelli GM, Orazi L, Ricci D, et al. Functional and Morphologic Findings at Four Years After Intravitreal Bevacizumab or Laser for Type 1 ROP. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020 Mar;51(3):180–6. <https://doi.org/10.3928/23258160-20200228-07>
181. 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*. 2017 Apr;37(4):710–7. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001241>
182. Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Mar;172(3):278–86. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4838>
183. Gangwe AB, Agrawal D, Gangrade AK, Parchand SM, Agrawal D, Azad RV. Outcomes of early versus deferred laser after intravitreal ranibizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Aug;69(8):2171–6. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3016_20
184. Stahl A, Br nder M-C, Lagr ze WA, Molnár FE, Barth T, Eter N, et al. Ranibizumab in retinopathy of prematurity - one-year follow-up of ophthalmic outcomes and two-year follow-up of neurodevelopmental outcomes from the CARE-ROP study. *Acta Ophthalmol*. 2021 Mar; <https://doi.org/10.1111/aos.14852>
185. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991 Nov;98(11):1628–40. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(91\)32074-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32074-8)
186. Fleck BW. Where is the junction of zone 2 and zone 3 temporal retina in RetCam images of acute retinopathy of prematurity? Vol. 29, *Eye* (London, England). 2015. p. 981. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.41>
187. Jayadev C, Vinekar A, Bharamshetter R, Mangalesh S, Rao HL, Dogra M, et al. Retinal immaturity at first screening and retinopathy of prematurity: Image-based validation of 1202 eyes of premature infants to predict disease progression. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Jun;67(6):846–53. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_469_19
188. Wang L, Li M, Zhu J, Yan H, Wu L, Fan J, et al. Clinical Features of Spontaneous Regression of Retinopathy of Prematurity in China: A 5-Year Retrospective Case Series. *Front Med*. 2021;8:731421. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731421>
189. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T V, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:300–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>

190. Malloy MH, McGovern JP. Hyaline membrane disease (HMD): an historical and Oslerian perspective. *J Perinatol.* 2018 Dec;38(12):1602–6. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0237-1>
191. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2017 Jun;26(144). <https://doi.org/10.1183/16000617.0116-2016>
192. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). *Pediatr Radiol.* 1973 Oct;1(3):145–52. <https://doi.org/10.1007/BF00974058>
193. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg.* 2015 May;120(5):1056–9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829bdc5c>
194. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia Med (Plovdiv).* 2017 Mar;59(1):78–83. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0011>
195. Wade KC, Pistilli M, Baumritter A, Karp K, Gong A, Kemper AR, et al. Safety of Retinopathy of Prematurity Examination and Imaging in Premature Infants. *J Pediatr.* 2015 Nov;167(5):994-1000.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.050>
196. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):530–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
197. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
198. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct;171(10):e172352. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>
199. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Nov;92(6):F424–7. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.118117>
200. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Mar;96(2):F133–7. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.185967>
201. Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. Vol. 134, *The Journal of pediatrics.* United States; 1999. p. 527–9. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70231-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70231-3)
202. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 Apr;92(4):529–34. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
203. Huang H-M, Lin S-A, Chang Y-C, Kuo H-K. Correlation between periventricular leukomalacia and retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(6):980–4. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000129>
204. Golombok SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. [First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. *An Pediatr (Barc).* 2008 Nov;69(5):454–81. <https://doi.org/10.1157/13128003>
205. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr;169(4):332–40.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3307>

206. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Apr;4(4):CD011190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011190.pub2>
207. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373–9. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)
208. Good W V. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol*. 2006 Nov;90(11):1378–82. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.098582>
209. Wang SK, Korot E, Zaidi M, Ji MH, Al-Moujahed A, Callaway NF, et al. Modeling absolute zone size in retinopathy of prematurity in relation to axial length. *Sci Rep*. 2022 Mar;12(1):4717. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08680-5>
210. Fevereiro-Martins M, Marques-Neves C, Guimarães H, Bicho M. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(2):175–210. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.11.007>
211. Instituto Nacional de Estadística. Nacimientos por mes, edad de la madre y sexo del nacido [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 11].
212. Austeng D, Källén KBM, Ewald UW, Wallin A, Holmström GE. Treatment for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2024 Nov 5];94(9):1136–9. <https://doi.org/10.1136/BJO.2009.170704>
213. García H, González-Cabello H, Soriano-Beltrán CA, Soto-Dávila MA, Vázquez-Lara Y, Hernández-Galván C. Frecuencia y gravedad de la retinopatía del prematuro en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Gac Med Mex* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Nov 5];154(5):561–8. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004145>
214. Athikarismy S, Desai S, Patole S, Rao S, Simmer K, Lam GC. The Use of Postnatal Weight Gain Algorithms to Predict Severe or Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2021 Nov;4(11):e2135879. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35879>
215. Ozgur Gursoy O, Gurer HG, Yildiz Eren C, Erdogan Ozgur P, Gursoy H. The association of various obstetric and perinatal factors with retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2022 Sep;42(9):2719–28. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02260-2>
216. Arima M, Tsukamoto S, Fujiwara K, Murayama M, Fujikawa K, Sonoda K-H. Late-onset Circulatory Collapse and Continuous Positive Airway Pressure are Useful Predictors of Treatment-requiring Retinopathy of Prematurity: A 9-year Retrospective Analysis. *Sci Rep*. 2017 Jun;7(1):3904. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04269-5>
217. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B, Yoon G, Chorne N, Ewig A, et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):183–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.01.031>
218. Arora P, Mahapatra M, Arora K. Retinopathy of Prematurity: Incidence and Risk Factor Analysis in Small for Gestational Age Neonates Compared to Appropriate for Gestational Age. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023 Jul;15(Suppl 2):S1266–9. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_130_23
219. Bahmani T, Karimi A, Rezaei N, Daliri S. Retinopathy prematurity: a systematic review and meta-analysis study based on neonatal and maternal risk factors. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2022 Dec;35(25):8032–50. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1940938>

220. Jang JH, Kim YC. Retinal vascular development in an immature retina at 33-34 weeks postmenstrual age predicts retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2020 Oct;10(1):18111. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75151-0>
221. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Lin J, Angert RM, Mian U. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2013;50(2):88–92. <https://doi.org/10.3928/01913913-20130108-03>
222. Bremner A, Chan LY, Jones C, Shah SP. Comparison of Weight-Gain-Based Prediction Models for Retinopathy of Prematurity in an Australian Population. *J Ophthalmol.* 2023;2023:8406287. <https://doi.org/10.1155/2023/8406287>
223. Kumar P, Chandra P, Agarwal R, Chawla R, Vohra R. Role of fluorescein angiography guided laser treatment in aggressive retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2023 Jul;37(10):2130–4. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02302-0>
224. Yu Y, Wang J, Chen F, Chen W, Jiang N, Xiang D. Study protocol for prognosis and treatment strategy of peripheral persistent avascular retina after intravitreal anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity. *Trials.* 2020 Jun;21(1):493. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04371-6>
225. Campbell JP, Ryan MC, Lore E, Tian P, Ostmo S, Jonas K, et al. Diagnostic Discrepancies in Retinopathy of Prematurity Classification. *Ophthalmology.* 2016 Aug;123(8):1795–801. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.04.035>
226. Sauer L, Chandler M, Hartnett ME. Extending Peripheral Retinal Vascularization in Retinopathy of Prematurity Through Regulation of VEGF Signaling. *Am J Ophthalmol.* 2024 Apr;260:190–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.12.008>
227. Groot ALW, Lissenberg-Witte BI, van Rijn LJ, Hartong DT. Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):342–52. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.05.010>
228. Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, Grivea I, Dimitriou VA, Androudi S, et al. The Association Between Retinopathy of Prematurity and Ocular Growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Jan;60(1):98–106. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24776>
229. Rimmer S, Keating C, Chou T, Farb MD, Christenson PD, Foos RY, et al. Growth of the human optic disk and nerve during gestation, childhood, and early adulthood. *Am J Ophthalmol.* 1993 Dec;116(6):748–53. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73476-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73476-2)
230. Feng X, Nan Y, Pan J, Zou R, Shen L, Chen F. Comparative study on optic disc features of premature infants and full-term newborns. *BMC Ophthalmol.* 2021 Mar;21(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01833-6>
231. El Emrani S, Jansen EJS, Goeman JJ, Termote JUM, Lopriore E, Schalijs-Delfos NE, et al. Enhancing the Retinopathy Of Prematurity Risk Profile Through Placental Evaluation of Maternal and Fetal Vascular Malperfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet].* 2024 Sep 1 [cited 2024 Nov 11];65(11). <https://doi.org/10.1167/IOVS.65.11.9>

10. ANEXO: IMÁGENES OFTALMOLÓGICAS DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO

En este anexo se presenta una selección de retinografías que muestran las diversas formas en que la retinopatía del prematuro puede manifestarse, así como los cambios observados tras el tratamiento con láser y los detalles captados mediante angiografía fluoresceínica. El objetivo de estas imágenes es complementar lo expuesto en la tesis, proporcionando una visión gráfica que facilite la comprensión de la evolución y manejo de la ROP.

Figura 61: Papila pálida, vasoconstricción generalizada y vascularización incompleta en la Zona II posterior.



*Figura 62: Vasos retinianos avanzando hasta Zona III con indentación superior visible en ojo izquierdo.
Faltaban 2 diámetros papilares por vascularizar.*

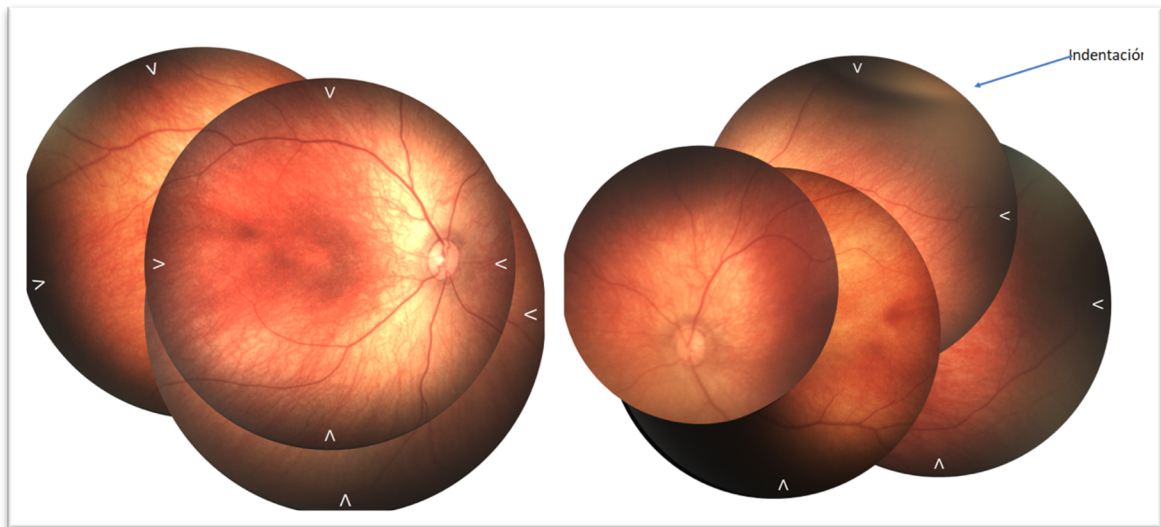


Figura 63: Pre-plus: Dilatación venosa y tortuosidad arterial.

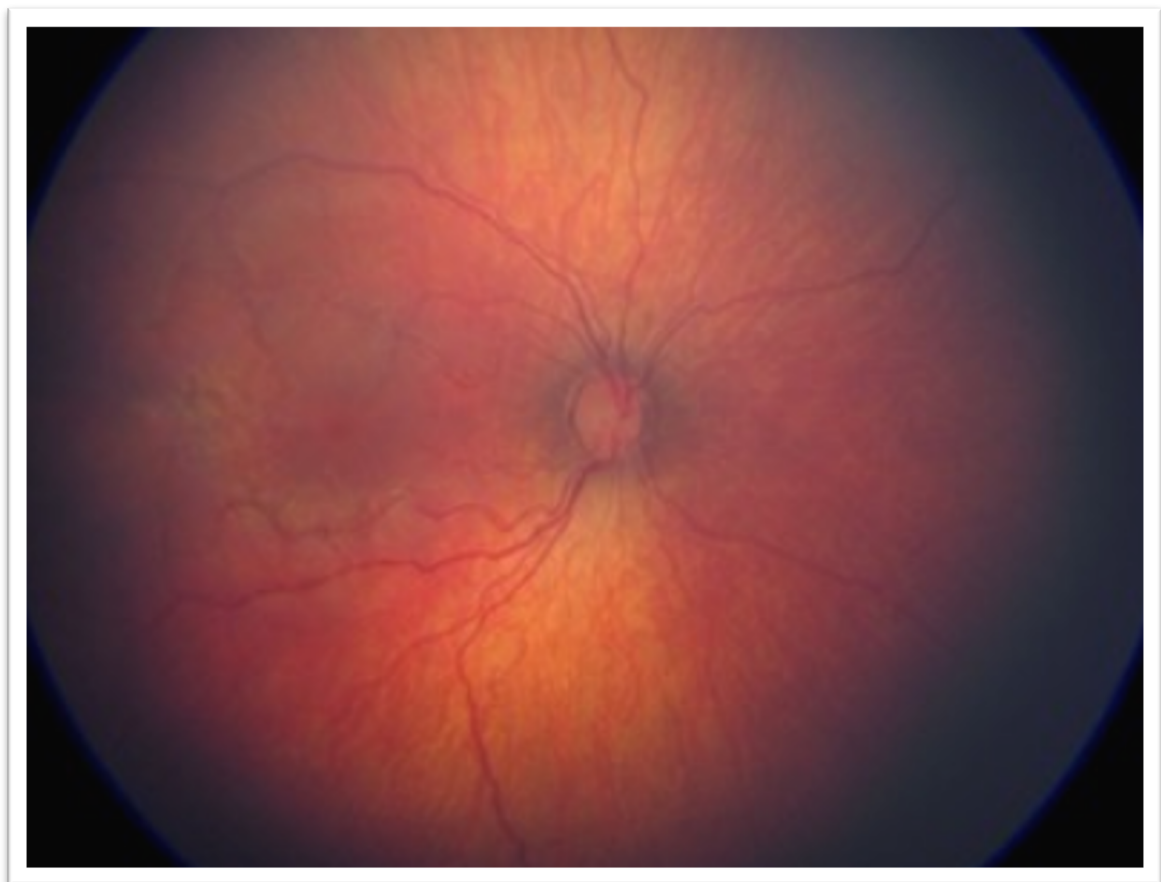


Figura 64: Pre-plus: dilatación venosa y tortuosidad arterial.

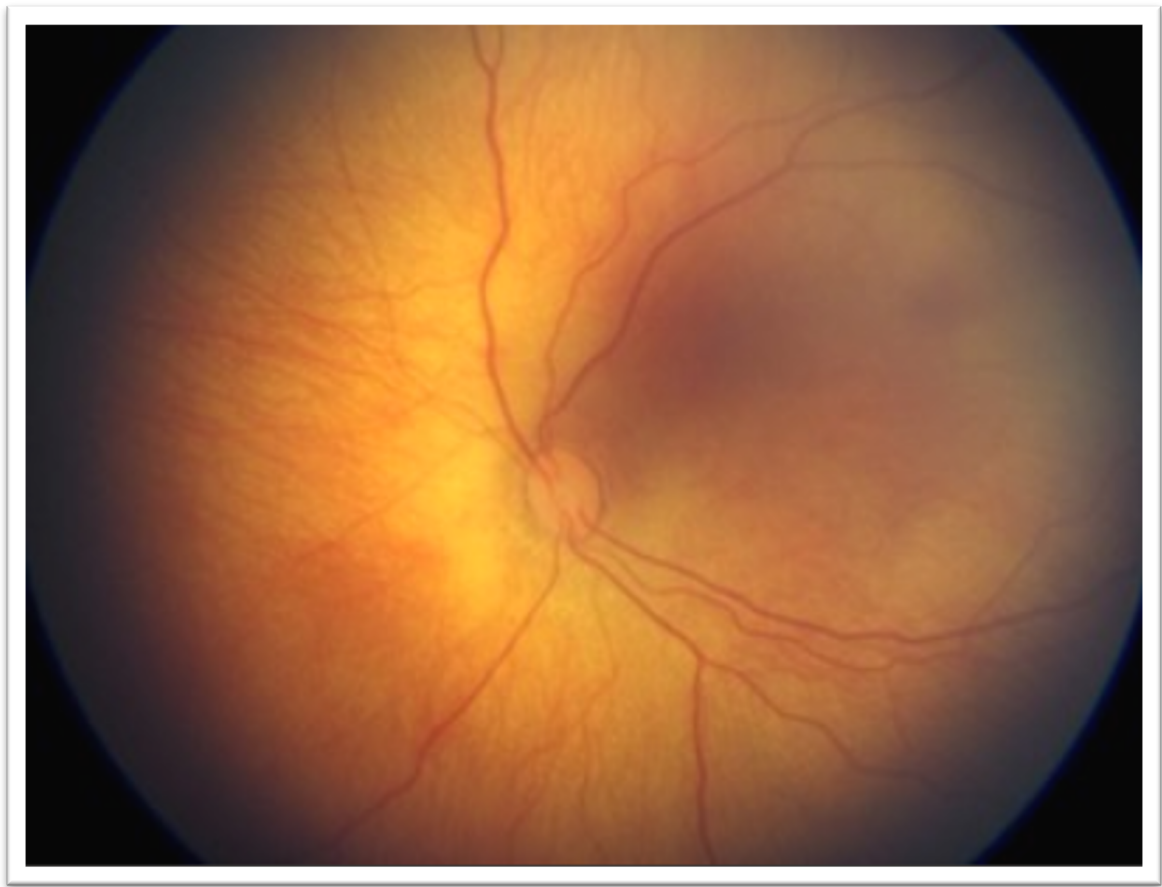


Figura 65: Estadio 2 (cresta) en Zona II de ambos ojos.

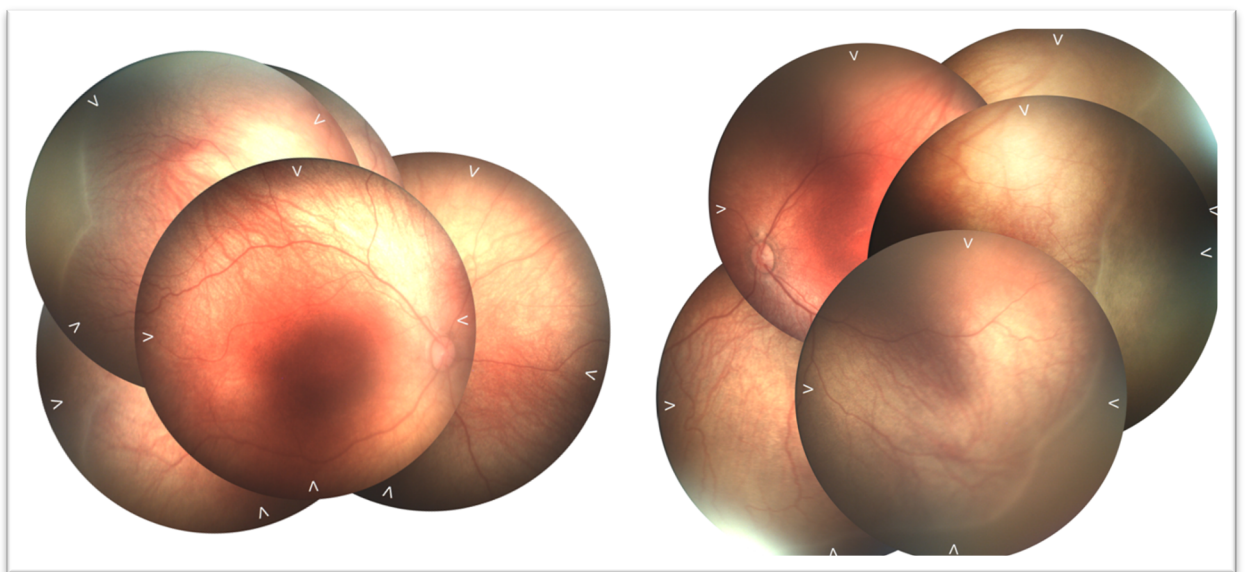


Figura 66: Estadio 2 (cresta) en Zona II con escotadura en Zona I.

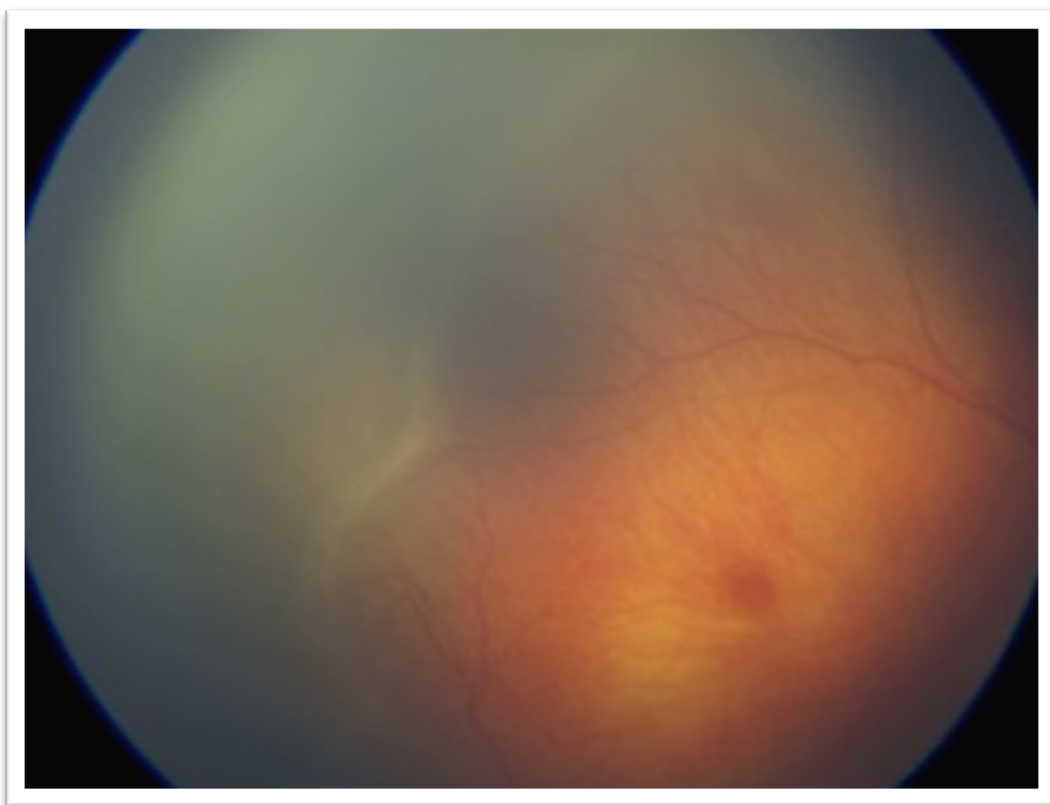


Figura 67: ROP tipo 1, estadio 2 preplus en Zona II.

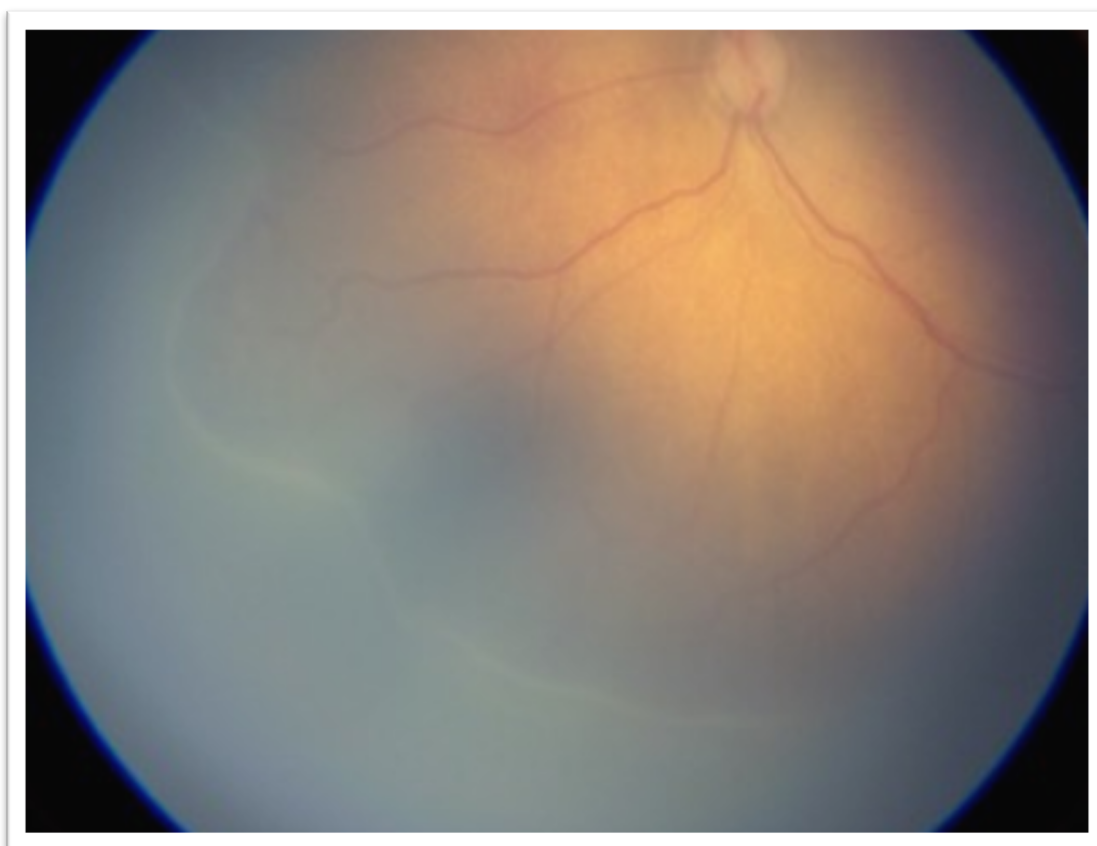


Figura 68: ROP tipo 1, estadio 3 preplus en Zona II posterior.



Figura 69: ROP tipo 1, estadio 2 plus en zona I.

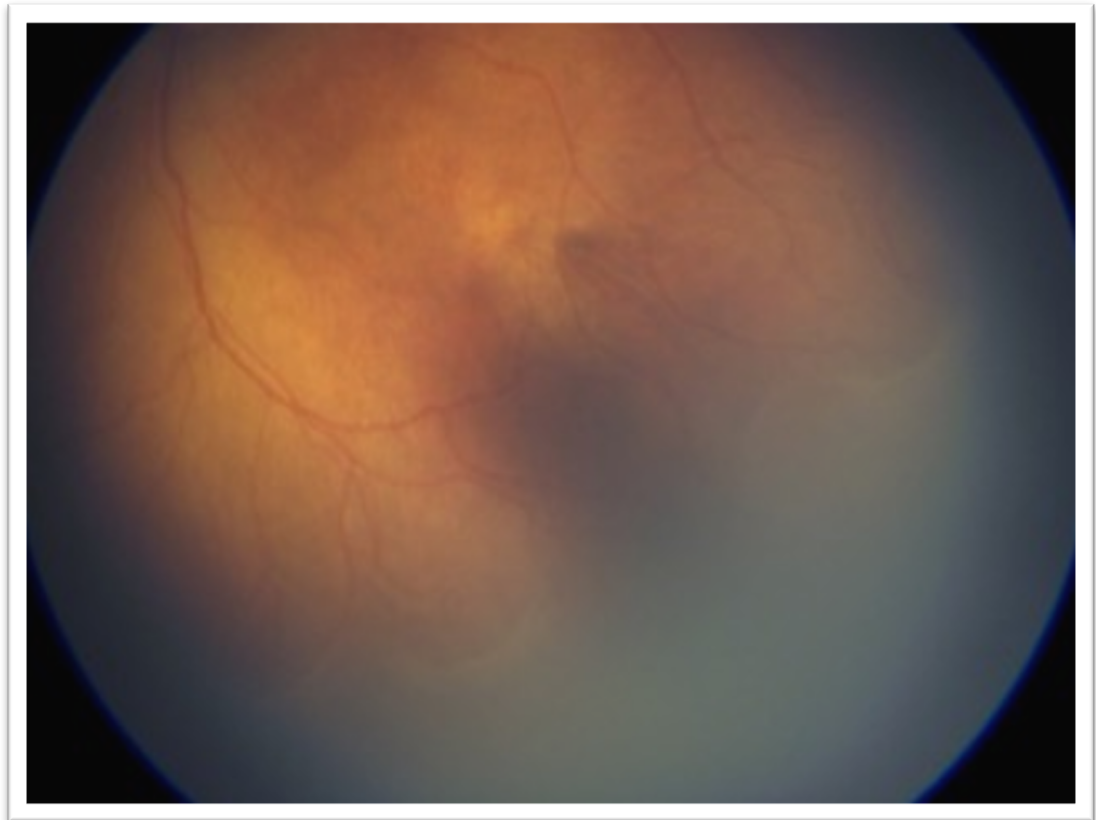


Figura 70-A: ROP agresiva: neovascularización plana y área avascular en Zona II posterior.

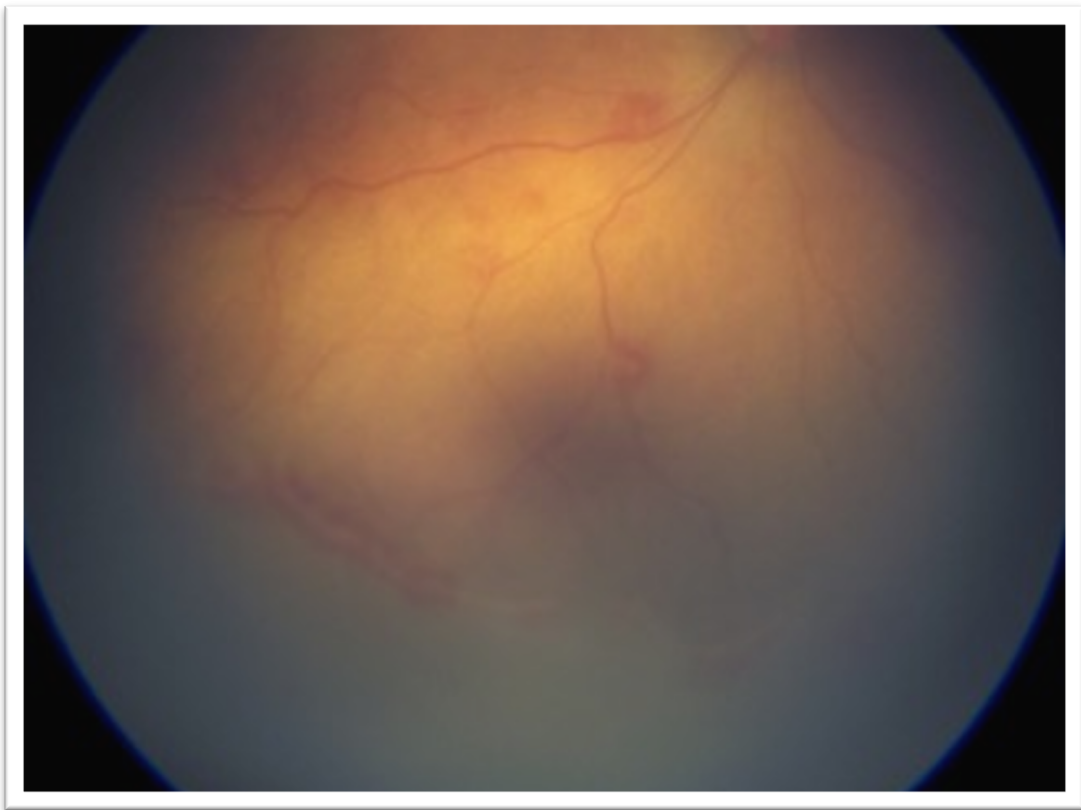


Figura 70-B: ROP agresiva: neovascularización plana y área avascular en Zona II posterior.

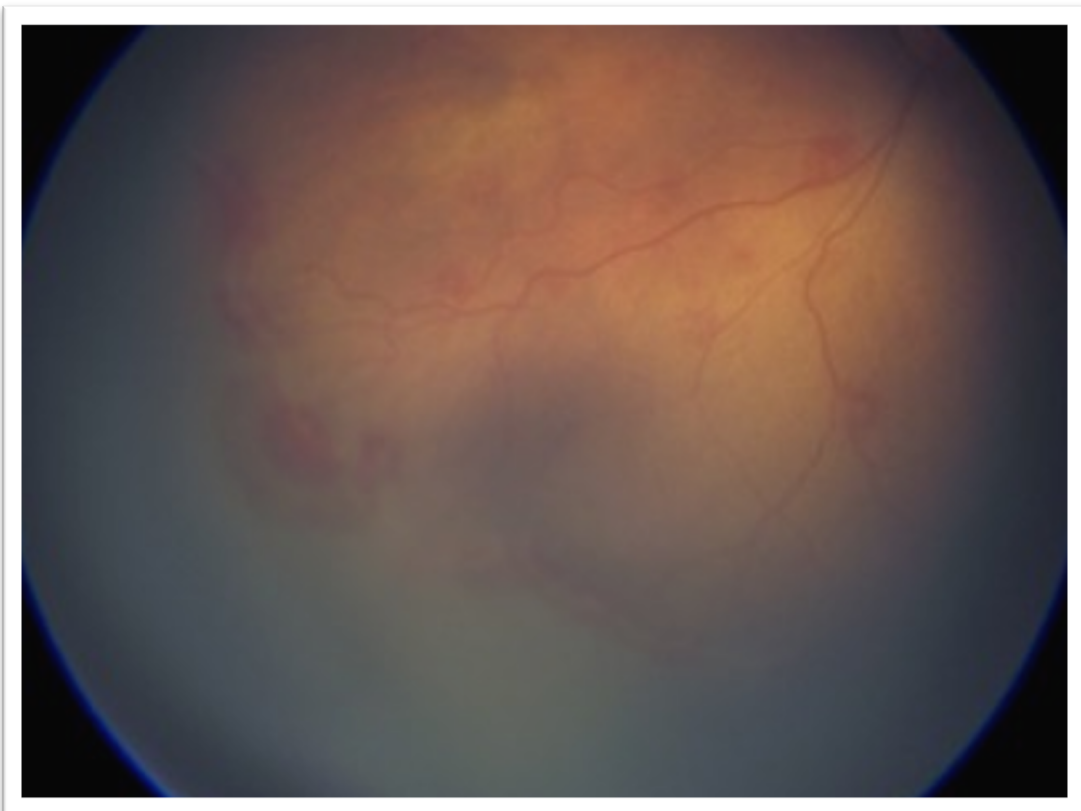


Figura 71: Angiografía fluoresceínica mostrando la cresta vascular.

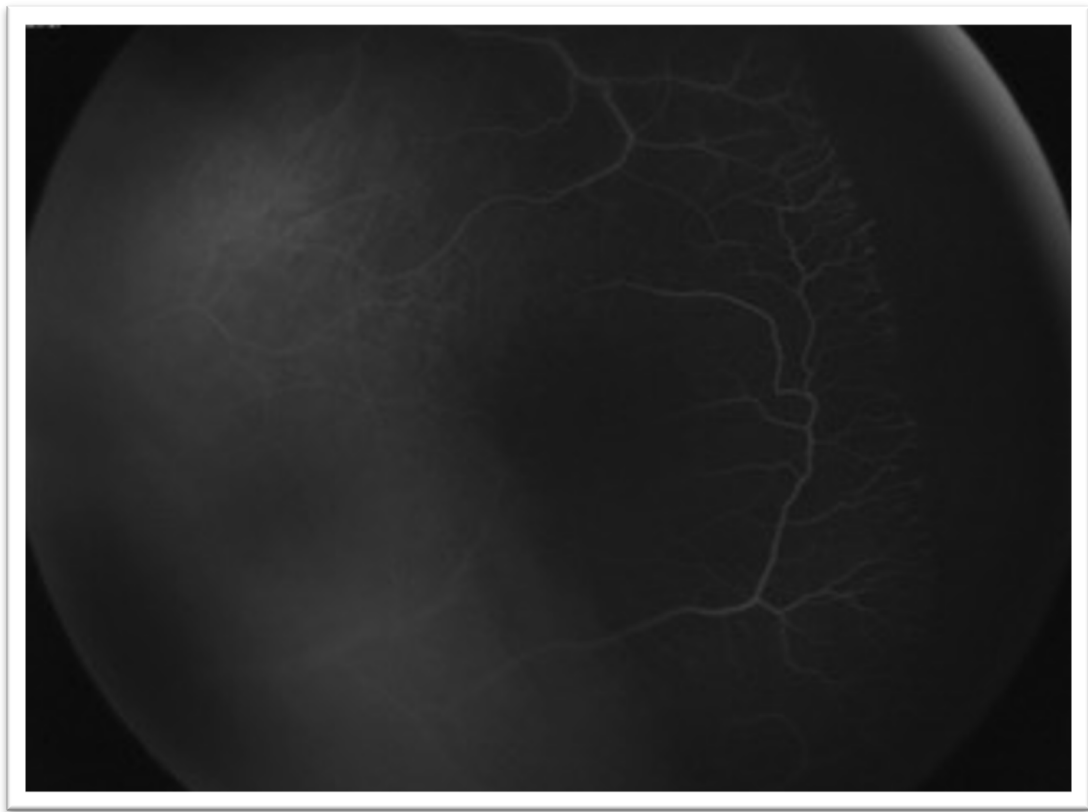


Figura 72: Impactos de láser en ROP estadio I.

