

ANÁLISIS DE LA IMPORTANCIA DE LA GANANCIA DE PESO POSTNATAL Y EL ÁREA AVASCULAR RETINIANA EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Autor: Dra. María Jesús Chaves Samaniego
Directores: Dr. Antonio Muñoz Hoyos
Dr. José Luis García Serrano
Tutor: Dr. Antonio Muñoz Hoyos
Programa de Doctorado: Medicina Clínica y Salud Pública
Escuela de Doctorado: Ciencias de la Salud

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: María Jesús Chaves Samaniego

ISBN: 978-84-1306-800-8

URI: <http://hdl.handle.net/10481/67833>

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos:

Al Dr. José Luis García Serrano por introducirme en el apasionante mundo del recién nacido prematuro, por su dedicación, ayuda y paciencia.

Al Dr. Antonio Muñoz Hoyos, por su experiencia, dedicación y su apoyo incondicional.

A la Dra. Cristina Gómez, por su ayuda y buena disposición en todo momento.

Al Dr. Peralta Calvo, del Hospital Universitario La Paz, por la cesión de fotografías para la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A los Facultativos del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Cecilio, de Granada, por haber compartido todos sus conocimientos conmigo.

A Carmen, por animarme a desarrollar esta tesis, por su valioso punto de vista pediátrico y por su apoyo y cariño.

A mi madre, María del Carmen, por estar siempre ahí y ser mi pilar maestro.

A mi padre, Jesús, por ser mi Ángel de la Guarda.

A Antonio Jesús, por ser mi gran motor y cura para todos los males.

A Álvaro, por su amor y compañía, pero, sobre todo, por animarme siempre a crecer y crecer.

Índice:

1. Resumen	10
2. Introducción	14
2.1. Definición	15
2.2. Historia	17
2.3. Epidemiología	20
2.4. Fisiopatología	24
2.5. Factores de riesgo	32
2.6. Clasificación	50
2.7. Ensayos clínicos	59
2.7.1. Sobre el oxígeno	60
2.7.2. Sobre factores de riesgo	66
2.7.3. Sobre estrategias de cribado	68
2.7.4. Sobre tratamiento	73
2.8. Protocolos diagnósticos	78
2.9. Regresión de la enfermedad	87
2.10. Tratamiento	89
2.10.1. Láser diodo	91
2.10.2. Crioterapia	92
2.10.3. Vitrectomía	93
2.10.4. Inyecciones intravítreas	93
3. Justificación y Objetivos	96
4. Publicaciones	100
4.1. Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro	102
4.1.1. Abstract	103

4.1.2.Introducción	104
4.1.3.Metodología	106
4.1.4.Resultados	108
4.1.5.Discusión	114
4.1.6.Conclusiones	118
4.2. Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting retinopathy of prematurity	120
4.2.1.Abstract	121
4.2.2.Introduction	122
4.2.3.Methods	122
4.2.4.Results	125
4.2.5.Discussion	127
4.2.6.Conclusions	131
4.3. Risk calculator for retinopathy of prematurity requiring treatment	132
4.3.1.Abstract	133
4.3.2.Introduction	134
4.3.3.Materials and methods	136
4.3.4.Results	141
4.3.5.Discussion	150
4.3.6.Conclusions	159
5. Discusión de la Tesis Doctoral	162
6. Conclusiones de la Tesis Doctoral	170
Anexo 1: Catálogo de abreviaturas	174
Anexo 2: Documentos de aceptación y renuncia de los coautores	177
7. Bibliografía	193

1. Resumen

Introducción: La retinopatía del prematuro (ROP) es actualmente la segunda causa de ceguera infantil prevenible en el mundo. Numerosos estudios han sido realizados para identificar los principales factores de riesgo implicados en la ROP e incorporarlos a algoritmos de detección precoz. Los algoritmos diagnósticos actuales se basan principalmente en el peso al nacer y la edad gestacional. Sin embargo, otros factores como la ganancia de peso postnatal, la velocidad de revascularización de la retina, el tiempo de tratamiento con oxígeno y la comorbilidad del recién nacido, han mostrado relación con el desarrollo de ROP.

Desarrollo teórico:

Justificación y objetivos: Los objetivos de este proyecto de investigación fueron: (1) Evaluar el efecto de la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida en la ROP severa candidata a tratamiento, (2) analizar la validez del algoritmo WINROP, que incluye la ganancia de peso postnatal entre sus variables de análisis, y (3) desarrollar un sistema de estimación del riesgo de ROP severa que precisa tratamiento en base a dos de los principales factores de riesgo presentes en la primera exploración del recién nacido: el área avascular de la retina y el tratamiento con oxígeno.

Material y métodos: Los estudios centrados en los objetivos (1) y (3) fueron realizados sobre una muestra de 233 y 228 recién nacidos prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, entre los años 1999 y 2019. El estudio del objetivo número (2) se realizó sobre una muestra de 503 recién nacidos prematuros de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario San Cecilio de Granada y el Hospital Regional Universitario de Málaga, entre los años 2000 y 2015.

Resultados: La ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas, el peso al nacer, la edad gestacional, la ventilación mecánica, las transfusiones recibidas y la presencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, se relacionaron con el desarrollo de ROP severa candidata a tratamiento. Se halló que el riesgo de ROP candidata a tratamiento se redujo progresivamente con el aumento de ganancia ponderal. La reducción del riesgo fue del 2.76 - 8.35% en ganancias de 10 g/día, y alcanzó el 7.17 - 12.76% en ganancias de 20 g/día ($p < 0.05$).

El algoritmo WINROP para la detección de ROP mostró, en la muestra de estudio, una sensibilidad del 62%, especificidad del 74%, valor predictivo positivo del 59% y valor predictivo negativo del 77%. En la detección de ROP severa, la sensibilidad hallada fue ligeramente mayor, 76%.

Los neonatos que recibieron tratamiento con oxígeno mostraron un aumento del riesgo de presentar ROP severa candidata a tratamiento del 8.1 % por cada día adicional de tratamiento ($p < 0.0001$). Aquellos con un área avascular retiniana mayor, mostraron un notable incremento del riesgo de ROP que precisa tratamiento ($p < 0.0001$). Se elaboró un sistema de cálculo de riesgo de ROP basado en el área avascular de la retina y la duración del tratamiento con oxígeno, con sensibilidad entre el 70-100% y especificidad 48%-66%.

Conclusiones: El riesgo de presentar ROP grave candidata a tratamiento disminuye con el aumento de la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas. El algoritmo WINROP posee una sensibilidad moderada en la detección precoz de ROP, por lo que numerosos casos no son detectados adecuadamente. El área avascular de la

retina y el tiempo de terapia con oxígeno son hábiles para estimar de forma precoz el riesgo de presentar ROP grave candidata a recibir tratamiento.

INTRODUCCIÓN

2.1. Definición

La retinopatía del prematuro, anteriormente llamada fibroplasia retrolental, es una patología ocular que se presenta en algunos recién nacidos de <31 semanas de gestación (SG) y que se caracteriza por el desarrollo insuficiente de la vascularización de la retina.^{1 2} Sus manifestaciones clínicas varían desde la ausencia de vascularización en la retina periférica, hasta fenómenos de proliferación vitreorretiniana y, en última instancia, el desprendimiento de retina.³ Es actualmente la segunda causa de ceguera infantil prevenible a nivel mundial.⁴



Figura 1. *Retinopatía del prematuro con pliegue falciforme e impactos de láser en periferia. Imagen cedida por el Dr. Peralta Calvo.*

2.2 Historia

La retinopatía del prematuro fue descrita por Terry ¹ en 1942 bajo el nombre de fibroplasia retrolental, como el sobrecrecimiento fibroplásico de la túnica *vasculosa lentis* en recién nacidos prematuros. La persistencia de la túnica vasculosa, que, hasta entonces, se hallaba esporádicamente en recién nacidos a término, de forma unilateral, comenzó a apreciarse de forma bilateral en recién nacidos prematuros. Los casos iniciales descritos por Terry seguían 3 premisas: la persistencia de la arteria hialoidea, la persistencia de tejido conectivo por detrás del cristalino y la persistencia de vítreo fibrilar (típicamente fetal) tras el nacimiento.

Los hallazgos descritos en el recién nacido prematuro comprendieron: la persistencia de la membrana pupilar, restos de pigmento sobre el cristalino, sinequias entre la túnica vasculosa lentis y el iris, persistencia de la túnica vasculosa lentis y de la arteria hialoidea, fibroplasia retrolental, catarata congénita, punto de Mittendorf, pseudopapiledema con hipermetropía, pliegues retinianos y vítreo fibrilar, cámara anterior estrecha, microesferofaquia, microcórnea y microftalmía.

Posteriormente, Samilson la describió como la aparición de una vaina fibrovascular retrocristaliniana y por su parte, Kinsey y Zacharias ⁵, como la presencia de una membrana vascularizada retrocristaliniana, con presentación bilateral en la mayoría de los casos y asociada a prematuridad.

Con anterioridad a la descripción de la fibroplasia retrolental por Terry, ésta era a menudo diagnosticada erróneamente como sospecha de retinoblastoma, y tratada como tal, mediante enucleación del globo ocular. A partir de esta publicación, especialistas de todo el mundo comenzaron a reportar sus casos, apareciendo estos no

solo en Estados Unidos, sino también en España, ⁶ Francia, ⁷ Inglaterra, ⁸ Dinamarca ⁹ y Sudáfrica. ¹⁰

En 1949, Kinsey y Zacharias^{5 11} fueron los primeros en relacionar el aumento de la incidencia de fibroplasia retrolental con el tratamiento prolongado con oxígeno. Sin embargo, se desconocía si el oxígeno era un factor causal o la necesidad de oxígeno era consecuencia del sufrimiento fetal provocado por la enfermedad.

En 1950, se publicaron los primeros estudios en modelos animales mostrando la respuesta de los vasos retinianos inmaduros a la respuesta de oxígeno.^{12 13} Heath, ¹⁴ en 1951, otorgó a la fibroplasia retrolental el término retinopatía del prematuro (ROP), con el cual seguimos refiriéndonos a esta patología hasta el día de hoy. En el mismo año, Campbell ¹⁵ catalogó por primera vez el tratamiento con oxígeno como causa de la fibroplasia retrolental, que posteriormente, en 1952, fue confirmado por Szewczyk. ¹⁶ Dado el factor causal del oxígeno, esta patología comenzó a adoptar también el nombre de retinopatía anóxica. Este último estudio describió la retinopatía como una consecuencia de las bajas concentraciones de oxígeno en la sangre fetal del prematuro, ocasionándose una respuesta refleja en los vasos de la retina, que primero experimentan vasodilatación y en un segundo tiempo, al no satisfacerse la demanda de oxígeno de la retina, aparecen trasudación, edema retiniano y hemorragias. Ante la oleada de casos descritos en los años 50 y la relación causal entre la ROP y el aporte de oxígeno, se tomaron medidas de restricción en la oxigenoterapia en las unidades de neonatología. De este modo, se observó una disminución del número de casos de retinopatía. ^{17 18} Sin embargo, entre los años 70 y 80 se produjo un nuevo pico en el número de casos de ROP en los países desarrollados, debido a la viabilidad de recién nacidos prematuros con un menor peso al nacer. ¹⁹

2.3. Epidemiología

La retinopatía del prematuro es actualmente la segunda causa mundial de ceguera infantil prevenible ⁴ y la primera en los países latinoamericanos. ²⁰

Cada año nacen 15 millones de recién nacidos prematuros (11% de los nacimientos anuales), ^{21 22} de los que aproximadamente 50000 evolucionan a la ceguera a causa de la ROP. ²³ Actualmente hay un pico de aumento del número de casos en países en desarrollo, ²¹ al igual que ocurrió en los años 70 y 80 en los países desarrollados, ¹⁹ por el descenso en las tasas de mortalidad de los recién nacidos con <31 SG. Este hecho es consecuencia de la progresiva optimización de los cuidados médicos de los recién nacidos prematuros, dando lugar a una mayor viabilidad de grandes prematuros, que anteriormente, solían fallecer. Sin embargo, este aumento de la supervivencia de prematuros con edad gestacional cada vez menor y mayor grado de inmadurez, conlleva un aumento de la morbilidad, y, por tanto, un aumento del número de casos de ROP. Este aumento en el número de casos se prevé que continúe en los próximos años. ^{19 21 24}

Las cifras de incidencia y prevalencia de retinopatía del prematuro en el mundo, varían en función de los criterios empleados para su detección en cada país, tal y como se muestra en la **tabla 1**.

Tabla 1. Incidencia de ROP y factores de riesgo principales descritos por diversos autores.²⁵

País	Año de publicación	Criterios de inclusión	Incidencia de ROP (%)	Factores de riesgo principales
España ²⁶	2003	PN ≤32SG	22.8	PN, EG, VM, tratamiento antibiótico prolongado y número de transfusiones
Estados Unidos ²⁷	1993	PN <1251 g	66.0	EG, PN, parto múltiple.
Estados Unidos ²⁸	2017	PN <1250 g o EG <30 SG	47.5	EG, PN, profilaxis materna con magnesio, necesidad de cirugías
Canadá ²⁹	2016	EG <32 SG	15.6	PN, sepsis, Enterocolitis necrotizante, ductus persistente, VM
Brasil ³⁰	2014	PN <1500 g o EG <32 SG	44.5	EG, PN, número de transfusiones, sepsis
China ³¹	2016	PN <1500 g o EG <32 SG	18.5	EG, PN, hemorragia intraventricular
India ³²	2018	PN <1900 g o EG <36 SG	32.6	PN
Turquía ³³	2018	PN <1500 g o EG <32 SG o curso clínico inestable	27.0	EG, PN, VM, sepsis, transfusiones, GPP relativa

PN: peso al nacer; **EG:** edad gestacional; **SG:** semanas de gestación; **GPP:** ganancia de peso postnatal; **VM:** ventilación mecánica.

Uno de los estudios de mayor relevancia en Estados Unidos fue el trabajo realizado por Schaffer et al. dentro del "The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group".²⁷

En España, se han realizado diversos estudios sobre la incidencia de ROP. Gonzalez y Tejada, en 1996, analizaron los aspectos epidemiológicos de mayor relevancia en la ROP en España entre los años 1991 y 1993. El estudio se realizó sobre

135 recién nacidos prematuros con EG<32 SG y/o PN< 1500 g y/o factores de riesgo. Describen una incidencia del 32.6%, de los que el 70.4% fueron estadios leves.³⁴ Por otro lado, Grunauer, en su trabajo de 2003, mostró cual era la tendencia de presentación entre los años 1996 y 2001. En dicho estudio, se incluyeron recién nacidos prematuros de ≤ 32 SG, hallándose una incidencia del 22.8%, de los cuales el 21.7% fueron clasificados como estadios leves y el 3.7% como estadios moderados y severos. Se hallaron secuelas visuales en el 2.5% de los casos y no se halló ningún caso de afectación severa en aquellos recién nacidos con más de 30 SG.²⁶ Resultados similares fueron descritos en el estudio de Martín y Perapoch, realizado sobre 178 recién nacidos con PN <1501 g, mostrando una incidencia de ROP del 29.2 %, con un 5.6 % de estadios severos que precisaron tratamiento.³⁵

2.4. Fisiopatología

2.4.1. Desarrollo normal de la vascularización retiniana

Durante la primera fase del desarrollo intrauterino del globo ocular, se produce la formación de la esclerótica y la coroides, y posteriormente, se produce el desarrollo de fibras nerviosas, células ganglionares y células fotorreceptoras, que migran desde la zona del nervio óptico hacia la periferia hasta tapizar por completo el polo posterior, dando lugar a la retina. En torno a la semana 12 de gestación comienzan a surgir los primeros precursores vasculares desde el disco óptico, formando cordones sólidos que, ya en la semana 15 darán lugar a los vasos radiales, que crecen en la capa de células ganglionares, en la zona central de la retina, como lecho vascular para los vasos definitivos.^{36 37} Así, la vascularización de la retina se inicia en la semana 15-16 de gestación y se completa en torno a la semana 36-40, en ocasiones incluso continúa tras el nacimiento del recién nacido.³⁸ El desarrollo vascular procede del centro del nervio óptico y se dirige hacia la periferia de la retina. Por ello, la retina nasal es menos susceptible de desarrollar una vascularización insuficiente que la retina temporal.³

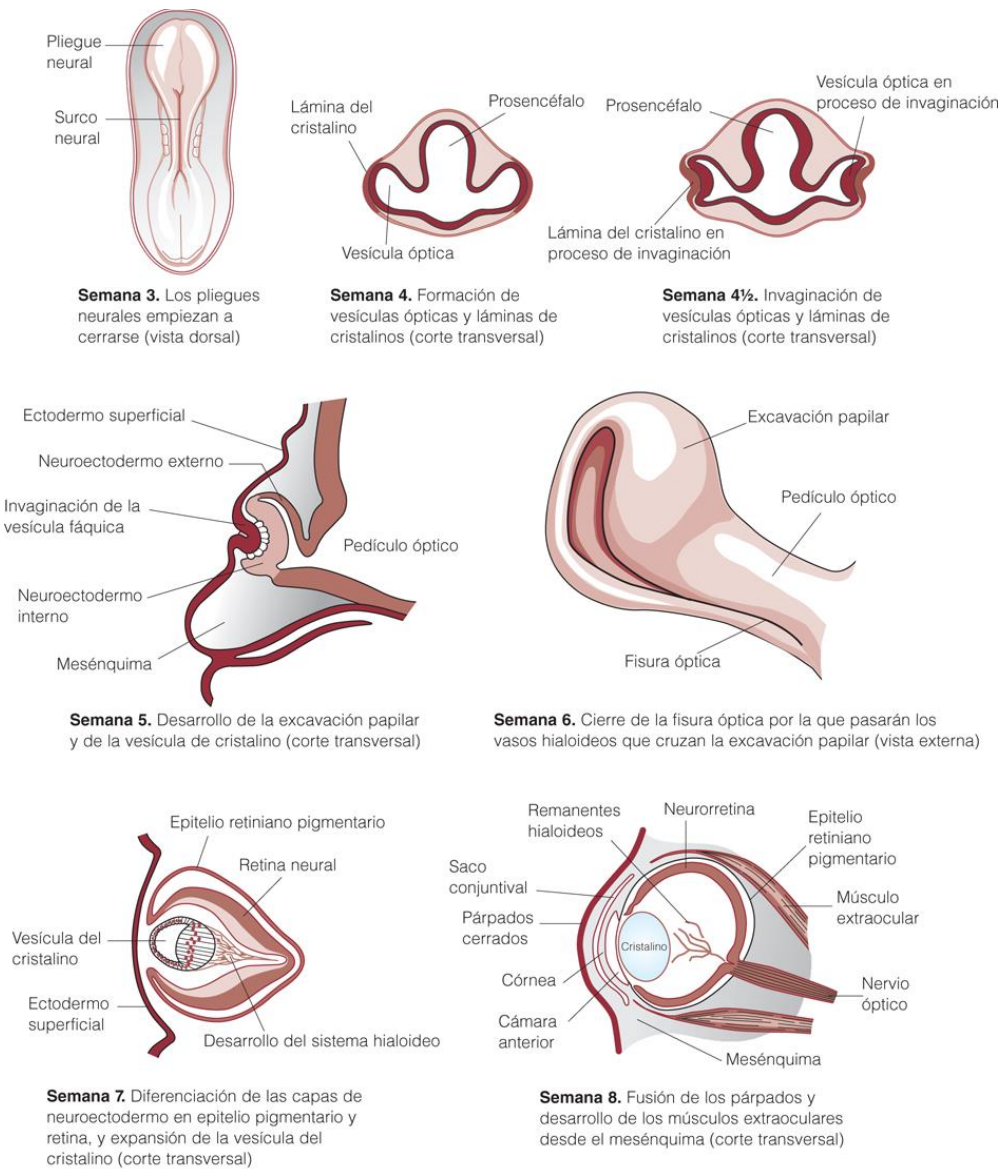
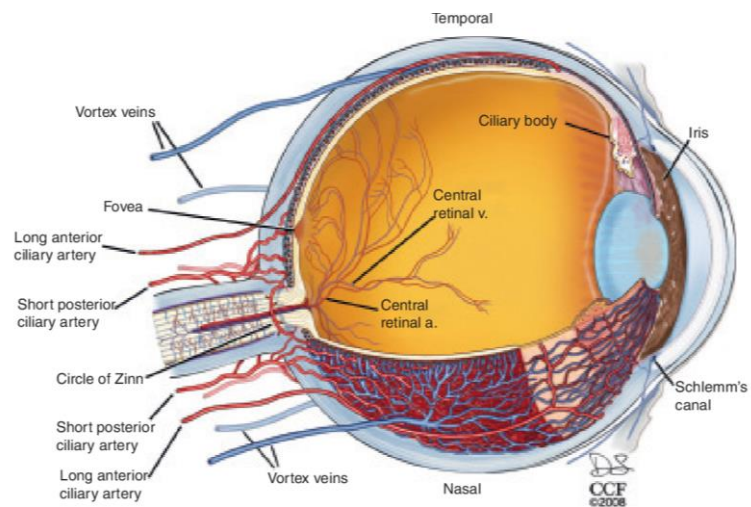


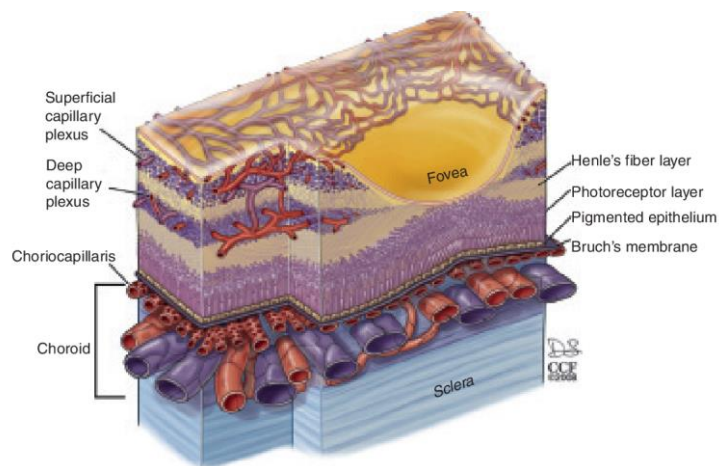
Figura 2. Embriología del globo ocular. ³⁹

Se han descrito diversas teorías sobre el desarrollo de la vascularización retiniana. La teoría de Michaelson data de 1949, y al igual que la teoría de Cogan, de 1963, postula que los capilares retinianos proceden de arterias y venas maduras. ^{40 41} Sin embargo, finalmente, fue la teoría de Ahston, publicada en 1966, la más aceptada. En ella se postula que los vasos retinianos se forman a partir de las células fusiformes de la capa adventicia de los vasos hialoideos. ¹² De este modo, el aporte vascular de la

retina procede de dos sistemas vasculares: los vasos retinianos irrigan los 2/3 de las capas internas y la coroides, lo hace en el tercio externo restante. Durante el inicio del desarrollo vascular, la parte interna de la retina se encuentra irrigada por la arteria hialoidea, que penetra en el globo ocular a través del nervio óptico. Al mismo tiempo que los vasos retinianos comienzan a desarrollarse y emerger del nervio óptico hacia la capa de fibras nerviosas de la retina, el plexo hialoideo entra en regresión.^{37 42}



Figuras 3. Anatomía vascular del globo ocular.⁴³



Figuras 4. Anatomía vascular de la fóvea.⁴³

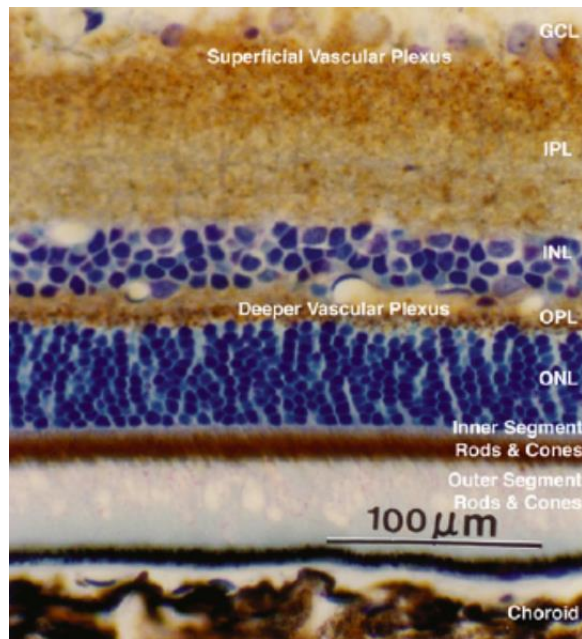


Figura 5. Imagen de la distribución anatómica de las capas retinianas por microscopía electrónica de transmisión y técnica de tinción enzimohistoquímica COX.⁴⁴

2.4.2. Patogénesis de la ROP

La retina es uno de los tejidos con mayor demanda y consumo de oxígeno del cuerpo humano. Por ello, para asegurar un buen funcionamiento de la retina es crucial tener una estructura vascular completa y normofuncionante.^{42 45}

Numerosos factores se encuentran relacionados con la estimulación del crecimiento de los vasos, y su proliferación hacia la periferia. Entre ellos, el oxígeno y la interacción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) con el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), juegan un papel crucial.⁴⁶

El concepto de "hipoxia fisiológica" fue descrito por Chang-Ling et al. en 1995 y demostró que la angiogénesis normal en la retina coincide con una cobertura incompleta de las demandas de oxígeno.⁴⁷ Esta ligera hipoxia, produce a su vez una estimulación de la expresión de VEGF por los astrocitos y las células de Müller dirigida

al crecimiento endotelial de aquellas zonas en proceso de angiogénesis. Sin embargo, el proceso de remodelación vascular persiste más tiempo, y en numerosas ocasiones, continúa incluso tras el nacimiento del recién nacido a término. Es el balance hipoxia-hiperoxia es el que da lugar al remodelado vascular y, por tanto, puede iniciar el trastorno en la ROP, en función de las demandas cambiantes de oxígeno.⁴⁸

De este modo, la ROP se desarrolla en dos fases: una fase preclínica hipóxica y una fase clínica proliferativa. Los niveles de IGF-1 experimentan una caída brusca tras el nacimiento del recién nacido prematuro, al interrumpirse el aporte materno y poseer unos niveles bajos de producción endógena. El IGF-1 posee una acción permisiva sobre el VEGF. La demanda de oxígeno de la retina aumenta durante su desarrollo, y este hecho, unido a los niveles bajos de IGF-1, no hace posible la actuación del VEGF ni, por tanto, la proliferación vascular.

Por otro lado, tras el nacimiento, aumenta la concentración de oxígeno a la que está expuesto el neonato, con respecto a la que había intraútero. Este hecho supone un nuevo factor contrario a la vasculogénesis, que, a su vez, provoca apoptosis celular y una leve regresión de la vascularización existente. Por ello, a partir de este momento, se instaurará un retraso en la velocidad de desarrollo vascular en la retina.⁴⁹ Posteriormente, se produce progresivamente una acumulación de VEGF a la vez que aumenta la demanda de oxígeno de la retina. Sin embargo, a medida que el recién nacido aumenta su edad gestacional y su tamaño, la producción endógena de IGF-1 es mayor, lo que, junto con la severa hipoxia retiniana, permite al VEGF desarrollar su efecto, dando lugar a la fase clínica proliferativa.^{50 51} **(Figura 6)**

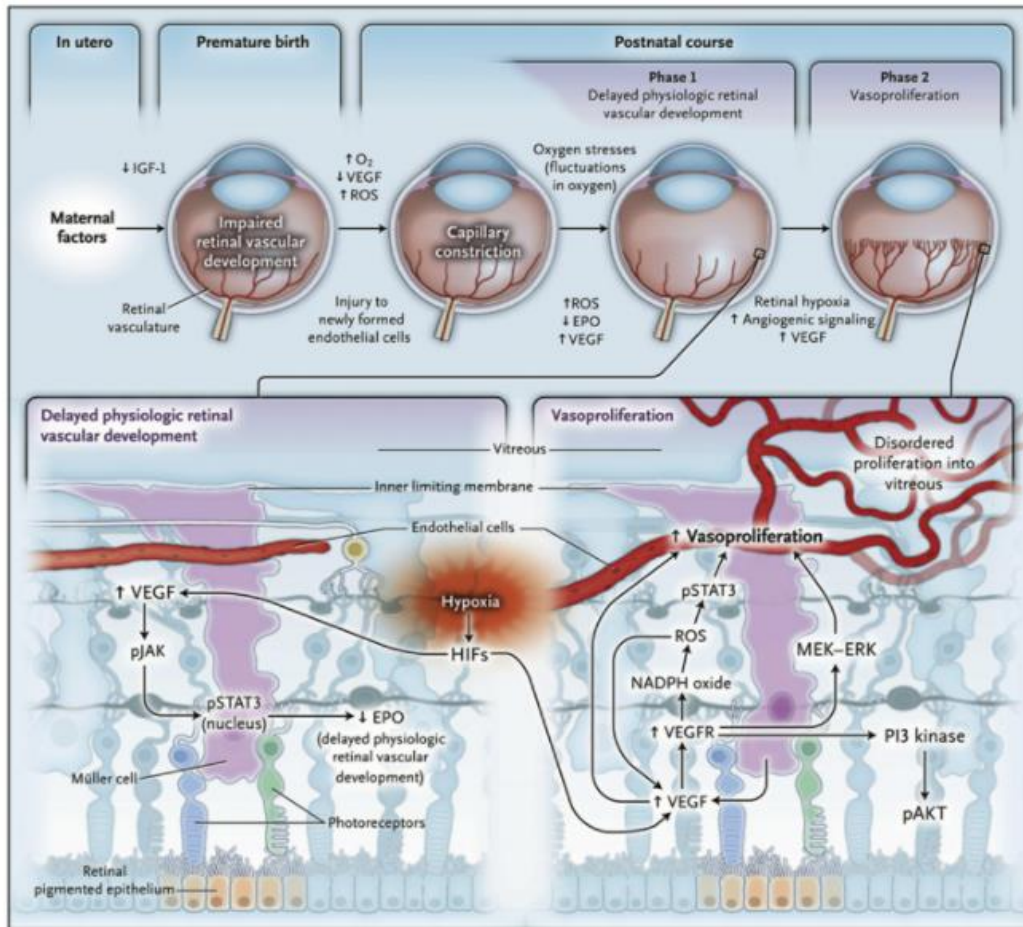


Figura 6. Este esquema, extraído del trabajo de Chan-Ling⁵¹, muestra la historia natural de la ROP. Tras el nacimiento prematuro, se produce un retraso en el desarrollo vascular retiniano, que da lugar a la aparición de un área avascular en la periferia de la retina (fase 1), que, posteriormente, se intenta compensar con la proliferación vascular en la unión entre la zona vascular y avascular (fase 2). **EPO:** eritropoyetina, **ERK:** quinasa regulada por señales extracelular, **HIF:** factor inducible por hipoxia, **IGF-1:** factor de crecimiento insulínico tipo 1, **ROS:** especies reactivas al oxígeno, **VEGFR:** receptor del VEGF. **MEK:** mitogen-activated proteinaERK, **pAKT:** phosphorylated protein kinase B, **PI3:** phosphatidylinositol 3, **pJAK:** phosphorylated Janus kinase, **pSTAT3:** phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3.

Por otro lado, existen una serie de características retinianas típicas de los recién nacidos prematuros, que son más severas cuanto más extrema es su edad gestacional. Así, se conoce que el grosor foveal es indirectamente proporcional a la edad gestacional

del neonato y que los recién nacidos prematuros de <28 SG podrían no tener totalmente desarrollada la zona avascular foveal, que termina su desarrollo en esa etapa.⁵² Numerosos estudios han estudiado el funcionamiento retiniano en prematuros de muy baja edad gestacional, hallándose que estos recién nacidos podrían no desarrollar una agudeza visual óptima y tener dificultad para la visión de colores y la adaptación a la oscuridad (independientemente de haber alcanzado un desarrollo vascular completo), debido a problemas en el epitelio pigmentario de la retina.^{53 54 55}

Durante todo el proceso, por diversos factores como la insuficiencia de nutrientes o el daño celular ocasionado por la hipoxia, entre otros, son dañados los pericitos y las células musculares de los vasos sanguíneos, provocando la incapacidad para regular el flujo sanguíneo que, a su vez, contribuye a la vasodilatación y tortuosidad vascular características de la enfermedad plus, que es un importante marcador de gravedad y de necesidad de tratamiento láser en la ROP.⁵⁶ También se ha observado que cuanto mayor es la duración del déficit de IGF-1, se presentan estadios de mayor gravedad de ROP.⁵⁷

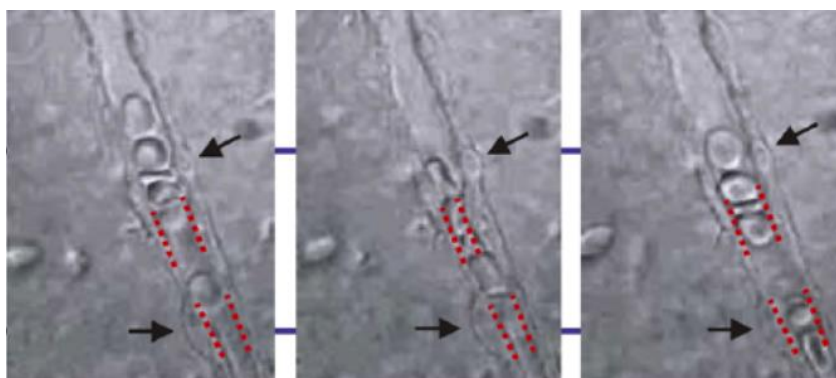


Figura 7. Respuesta contráctil de los pericitos en vaso retiniano de rata.⁵⁸

2.5. Factores de riesgo

2.5.1. Edad gestacional

La edad gestacional del recién nacido ha sido considerada en numerosos estudios como el factor de riesgo más determinante en la ROP,^{59 60} que fue descrito por primera vez por Terry en 1945.⁶¹ Así, la edad gestacional muestra una relación indirectamente proporcional con la severidad de ROP, aunque no es un factor suficiente para la aparición de ROP por sí mismo. El estudio ETROP, argumentó que el 60% de los niños con edad gestacional entre las 28 y 31 SG desarrollaron ROP, mientras que en los de edad gestacional <28 SG, la incidencia fue del 80%.⁶² En el estudio de Kemper, en 2015, no se halló ningún caso de ROP severa (tipo 1) en recién nacidos con edad gestacional ≥ 30 semanas.⁶³

Se considera recién nacido prematuro a aquel cuyo alumbramiento se produce antes de las 37 SG.²² Sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos de ROP han mostrado que esta comienza a manifestarse por debajo de las 32 o 31 SG.^{26 27 28 31} Tal y como se indicó en el apartado anterior, en torno a la semana 28 aún se encuentran en desarrollo algunas de las estructuras retinianas de mayor importancia, como la fóvea, fundamental en el desarrollo visual completo. En casos de edad gestacional extremadamente baja, de menos de 27 SG, se experimentan no sólo el desarrollo vascular incompleto y la disminución en la velocidad de revascularización, sino problemas en el desarrollo de las estructuras retinianas como el epitelio pigmentario de la retina o la mácula, en la que se halla persistencia de la capa de células ganglionares y nuclear interna.^{49 51 53 54 55} De este modo, se halló que la edad gestacional es indirectamente proporcional al grosor foveal.⁵²

2.5.2. Peso al nacer

El peso al nacer es otro de los factores de riesgo de mayor importancia en la ROP, que va íntimamente ligado al concepto de edad gestacional e inmadurez del recién nacido.^{26 28 31 59 60} El peso al nacimiento fue relacionado por primera vez con la ROP en la década de los años 70.¹⁹ El estudio ETROP publicó una incidencia de ROP del 47% en neonatos con peso al nacimiento de 1000-1251 g, que aumenta hasta el 81.6% en los nacidos con peso < 1000 g.⁶² La incidencia de ROP en neonatos de peso muy bajo al nacer (<1500 g) oscila entre el 10 y el 34% en Europa y América, y el 26% en China.⁶⁴

Sin embargo, a pesar de que el peso al nacer se relacione de manera directamente proporcional con la edad gestacional, ninguno es un factor suficiente para el desarrollo de ROP. De este modo, se conoce que el aumento de la tasa de supervivencia de los recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo (<1000 g) suele acompañarse de un aumento de la tasa de ROP, sin embargo, no siempre se observa esta relación entre peso extremadamente bajo al nacer y ROP severa o ceguera.⁶⁵ La edad gestacional y el peso al nacer a menudo se comportan como factores de riesgo colineales. Uno de ellos suele desplazar al otro como factor de riesgo principal en los modelos de estimación de riesgo de tratamiento de ROP.

2.5.3. Oxígeno (apnea y displasia)

Al poco tiempo de la descripción de la fibroplasia retrolental como nueva patología, Campbell¹⁵ y después otros autores como Szewczyk,¹⁶ defendieron la influencia del oxígeno en la patogénesis de la ROP.^{17 18} Ya desde 1950, se comenzó a limitar el uso del oxígeno a aquellos recién nacidos cianóticos, lo que se tradujo en una

disminución del número de casos de ROP. Pero, por otro lado, se observó un aumento en la mortalidad y morbilidad neurológica y pulmonar.^{15 66 67 68 69}

El oxígeno desempeña un papel crucial en la regulación del desarrollo vascular retiniano y sus alteraciones provocan las fases hipóxicas e hiperóxicas. Tras el nacimiento, el neonato experimenta un aumento de la saturación de oxígeno al verse expuesto al oxígeno ambiental. Este hecho, en el contexto de una retina inmadura, e hipóxica, por la alta demanda de oxígeno y de formación de nuevos vasos en un ambiente en el que el VEGF acumulado no puede ejercer su acción, provoca de forma transitoria un empeoramiento de la isquemia, que cesará cuando el VEGF puede desempeñar su función angiogénica.^{47 48 49 50}

Sin embargo, el recién nacido prematuro no sólo se encuentra expuesto a la concentración de oxígeno ambiental, sino que en muchos casos recibe un aporte de oxígeno exógeno que acrecenta estos mecanismos patológicos de disregulación vascular. El aporte de oxigenoterapia ha sido identificado por numerosos autores como uno de los factores de riesgo de ROP de mayor importancia.^{15 70 46 68} Se deben tener en cuenta el tiempo de duración del aporte de oxígeno, la FiO_2 empleada, así como las posibles fluctuaciones en la dosificación de oxígeno.^{71 72 73} La hiperoxia es uno de los mecanismos limitantes para la acción del VEGF, ejerciendo un efecto de frenado de la angiogénesis, y agravando la isquemia por la vasoconstricción de los vasos existentes.⁷¹ Por otro lado, la exposición a altas concentraciones de oxígeno provoca la liberación de radicales libres y enzimas oxidantes que pueden causar un notable daño sobre los fosfolípidos retinianos y aumentar la tasa de apoptosis de las células endoteliales.^{66 74}

En esta etapa, el VEGF continúa formándose pero dado que no puede ejercer su acción por el efecto inhibitor del oxígeno, se acumula en los tejidos.

De forma contraria, al retirar el aporte exógeno de oxígeno, los mecanismos que hemos comentado se verán revertidos, entre ellos, la inhibición del VEGF acumulado que, a partir de este momento, experimentará una expresión exagerada que dará lugar a una angiogénesis brusca, responsable de las proliferaciones fibrovasculares retinianas, ^{76 71} que son el comienzo del curso de la ROP hacia su máxima expresión de gravedad, el desprendimiento de retina. ^{77 46}

Las consecuencias de la exposición a altas concentraciones de oxígeno no sólo tienen consecuencias en la retina, sino que es factor de riesgo para el desarrollo de patologías como el ductus arteriovenoso persistente, el síndrome de distrés respiratorio, la enterocolitis necrotizante o la leucomalacia periventricular.⁷⁸

Se han realizado numerosos ensayos clínicos para estudiar los efectos del oxígeno en la ROP (BOOST,⁷⁰ ELGAN,⁷⁹ HOPE-ROP,⁸⁰ NeOProM,⁸¹ SUPPORT, ⁸² STOP-ROP). Uno de estos ensayos, STOP-ROP, finalizado en 1999, cuestionó que el oxígeno tuviera un papel tan nocivo sobre la ROP, proponiendo el tratamiento con oxígeno como posible terapia para frenar la neovascularización. Entre sus resultados, observaron que la terapia con oxígeno no resultaba significativa en el paso de ROP pre-umbral a ROP umbral, pero sí se observó una mayor progresión a enfermedad umbral en aquellos neonatos sin enfermedad plus. ⁴⁶

Actualmente se conocen las cifras de saturación de oxígeno ambiental óptimas ante las que se recomienda exponer a los recién nacidos a término, que es entre el 85-90%. ^{81 83} Chow y Sola, en 2003, propusieron una saturación recomendada para el recién nacido prematuro entre el 86-95%, con la que se observó un descenso en la tasa de

presentación de ROP del 12 al 2% y una menor incidencia de displasia broncopulmonar.

⁸⁴⁸⁵ El metanálisis Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm) concluyó que adoptar una cifra objetivo de saturación de oxígeno del al 85-89% en comparación con cifras del 91-95% se asocia con mayor mortalidad, mientras que cifras superiores al 85-89%, se asocian con un aumento del riesgo de ROP. Por ello, el control de las cifras de saturación de oxígeno no es suficiente para el control del riesgo de ROP, sino que el estudio NeOProm descarta la importancia de buscar medidas adicionales de prevención.⁸⁶ Las estrategias de control de la administración de oxígeno más aceptadas actualmente son:

- El empleo de terapia con oxígeno sólo en los casos sospechosos o con presencia de hipoxia ⁸⁷
- La adaptación de la saturación de oxígeno en función de la edad gestacional: disminuyendo la concentración de oxígeno en los recién nacidos con <34 SG para después aumentarla en aquellos con edad gestacional ≥34 SG y así formentar el desarrollo ^{70 83 88 89 90}
- Realizar una retirada gradual del aporte de oxígeno exógeno ⁷⁶
- Monitorización estrecha de aquellos prematuros que se expongan a altas concentraciones de oxígeno en poco tiempo ^{87 72 71 73}
- Emplear con cautela la terapia con oxígeno incluso en los recién nacidos a término ⁸⁷

2.5.4. Ganancia de peso postnatal e IGF-1

Diversos estudios han demostrado que tras el nacimiento, la IGF-1 y la ganancia de peso presentan una fuerte correlación positiva⁵⁶, así como el déficit prolongado de

IGF-1 y un escaso aumento de peso postnatal se asocian con mayor riesgo de ROP severa.^{50 56 91 92 93} Los niveles séricos de IGF-1 se correlacionan con el crecimiento fetal y postnatal, por lo que la ganancia ponderal postanatal es un indicador de sus niveles.

50 91 94

Se ha observado que, en neonatos con una misma edad gestacional, los prematuros con bajo peso presentan mayor riesgo de ROP severa que los normopeso. Según la bibliografía, los niveles de leptina hallados en los recién nacidos prematuros de menos de 32 SG son similares a los hallados en adultos malnutridos, así como los bajos niveles de IGF-1 en suero indican malnutrición del feto durante la gestación. Tras el nacimiento del recién nacido de prematuramente, se produce un cese brusco del aporte materno, con la consiguiente caída brusca de IGF-1.⁹⁵ En fases posteriores, conforme avanza el desarrollo del neonato, aumentan los niveles de IGF-1 y, por tanto, de VEGF en suero, comenzando de nuevo el desarrollo vascular en la ROP (por el efecto permisivo del IGF-1 sobre el VEGF). Por ello, mejorar la nutrición y conseguir valores séricos similares a los de los prematuros sin retinopatía podrían ser de gran ayuda en la prevención de la ROP.⁵⁶ Sin embargo, una ganancia ponderal postnatal no es sólo necesaria para el correcto desarrollo vascular, sino que contribuye al correcto desarrollo neurológico⁹⁶ y pulmonar del recién nacido prematuro, así como una mejor tolerancia a la toxicidad del oxígeno. Este hecho se hace patente de forma contraria en aquellos recién nacidos cuyo aporte nutricional no es suficiente para su correcto desarrollo, en los que entran en funcionamiento distintos mecanismos de redistribución hacia los órganos que regulan los automatismos fisiológicos vitales, reduciendo el flujo en el de áreas no vitales del sistema nervioso.⁵⁶

Los modelos de screening más relevantes de la literatura, como WINROP, CHOP-ROP y ROPScore, de los que hablaremos en profundidad posteriormente, incluyen entre sus variables de análisis la ganancia de peso postnatal.^{50 94 97} Algunos autores defienden la medición del peso o los niveles de IGF 1 de forma mensual,⁹⁸ mientras que otros defienden la medición de la ganancia de peso postnatal a las 6 semanas del nacimiento,⁹¹ cada 2 semanas hasta alcanzar las 6 semanas de vida,⁹² semanalmente⁹⁴ o diariamente⁹⁹. Filho determina un nivel de corte para la ganancia ponderal de 7,28 g/día, por debajo del cual aumenta el riesgo de ROP,⁹¹ mientras que el estudio realizado por García Serrano establece dicho umbral en los 7 g/día, por debajo del cual, el riesgo de ROP se incrementa hasta 14 veces más que en el resto de recién nacidos.⁵⁶

La prematuridad extrema, la baja absorción enteral y el lento aumento de peso se han asociado con un lento aumento postnatal de IGF-1 en los recién nacidos prematuros. Se ha demostrado que las concentraciones séricas de IGF-1 caen con el ayuno y se elevan con la realimentación. De esta forma, la absorción enteral de proteínas, la ingesta de calorías, el peso, género y edad postmenstrual, se han asociado con las fluctuaciones postnatales de la IGF-1 sérica en prematuros (el retraso en alcanzar una absorción enteral proteica diaria de 3,5 g/kg se asoció con niveles de IGF-1 séricos por debajo de la media entre las semanas 30 y 33 postmenstrual). Este hecho se pone de manifiesto, entre otros, en el caso de recién nacidos prematuros sometidos a cirugía por enterocolitis necrotizante, en los que se demostraron bajos niveles de IGF-1 en suero.⁵⁷

El recién nacido prematuro debería presentar tras el nacimiento una velocidad de crecimiento que duplicara la velocidad de crecimiento intraútero para compensar su retraso en la velocidad de angiogénesis.^{49 100} Así, los recién nacidos de menos de 30

semanas de gestación, suelen experimentar déficits energéticos y proteicos, entre otros, que aumentan en esta población la prevalencia de casos de desnutrición y retraso en el crecimiento postnatal. Una inadecuada nutrición durante los períodos críticos del desarrollo cerebral podrá provocar daños neurológicos irreversibles a largo plazo, por lo que crecimiento postnatal precoz es un indicador controlable a largo plazo del neurodesarrollo del prematuro.¹⁰⁰

Los requerimientos energéticos del recién nacido prematuro, son modificados en función de condiciones como la actividad muscular, el estrés térmico o circunstancias patológicas como la enterocolitis necrotizante. El tratamiento de las patologías de base, junto con un ambiente eutérmico y una adecuada nutrición, permitirán una óptima utilización de los recursos energéticos para el crecimiento. El tipo de nutrición debe adaptarse a las circunstancias del neonato, como ocurre en el caso de pérdidas intestinales, que pueden ser evitadas mediante la nutrición parenteral.¹⁰¹ Stöltz describe el escaso aporte energético al recién nacido durante las primeras 4 semanas de vida como un factor de riesgo independiente de ROP severa. El aporte de una adecuada nutrición mediante vía enteral o parenteral, si es preciso, puede ser un método efectivo para reducir el riesgo de ROP en los recién nacidos prematuros, observando que un aumento en el aporte energético de 10 kcal/kg/día se ha relacionado con una disminución de ROP severa del 24%, ajustado por morbilidad.⁹³

Un óptimo aporte lipídico (1-3 g/kg/día) protegerá al neonato del estrés térmico, así como una carga de glucosa (mínimo de 4-6 mg/kg/minuto) inmediatamente después del nacimiento prevendrá el catabolismo muscular exagerado. En cuanto a la transferencia de aminoácidos, se recomienda un aporte de proteínas aproximado de 1,5 – 2 g/kg/día desde el primer día, así como el aporte de determinados aminoácidos cuya

síntesis no es posible en el recién nacido prematuro (a diferencia de en el recién nacido a término) con el fin de evitar el catabolismo proteico, reducir el balance nitrogenado negativo y alcanzar un balance positivo más rápidamente.¹⁰¹

Sin embargo, se debe realizar una estricta discriminación para dilucidar la ganancia de peso postnatal real en aquellos recién nacidos ganancias ponderales de causa no fisiológica, como ocurre en patologías edematosas o en la hidrocefalia, en las que el aumento de peso se debe a un mecanismo patológico independiente del desarrollo del neonato.⁷⁹

2.5.5. Iluminación retiniana

Glass, en 1985, postuló que la exposición del recién nacido a la luz ultravioleta podría desencadenar la liberación de radicales libres que favorezcan el daño oxidativo y promuevan la liberación de factores angiogénicos. En su estudio, los recién nacidos con menos de 1000 g de peso al nacimiento, expuestos a iluminación intensa mostraron una mayor incidencia de ROP que aquellos expuestos a luz tenue.¹⁰² Sin embargo, el estudio LIGHT-ROP, realizado entre 1995 y 1997, evaluó el efecto de la exposición a la luz sobre la aparición de ROP en 361 neonatos, concluyendo que no existe evidencia de que la limitación de la luz ultravioleta mediante el uso de gafas protectoras tuviera efecto protector sobre la ROP.^{103 104 105}

2.5.6. Corticoides

La administración de corticoides, habitualmente empleados para la prevención de la displasia broncopulmonar, ha demostrado aumentar el riesgo de presentación de ROP.¹⁰⁶ En numerosos estudios, se presenta como un factor de riesgo independiente de

ROP en todos sus estadios,^{107 108 109 110} mientras que en otros, lo hace sólo en los estadios de ROP ≥ 3 .¹¹⁰

2.5.7. Sepsis

La presencia de sepsis en el recién nacido prematuro desencadena una reacción inflamatoria sistémica que resulta en un aumento del riesgo de ROP.¹¹¹ Este fenómeno ha sido publicado en diversos estudios.^{33 112 113 114} El estudio ELGAN, identificó la sepsis como factor de riesgo independiente de ROP.¹¹⁵ Por otro lado, la dopamina, empleada en ocasiones en el curso de la septicemia, ha demostrado también aumentar el riesgo de ROP y provoca un efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos.¹¹⁶

2.5.8. Corioamnionitis

Durante la corioamnionitis se produce la liberación y activación de diversos mediadores inflamatorios sistémicos, que tienen un efecto antagonista al desarrollo vascular.¹¹⁷ Esta cadena inflamatoria se correlaciona con un aumento de la morbilidad del recién nacido y con un aumento de la incidencia de ROP¹¹⁷ y ROP agresiva rápidamente progresiva (AP-ROP).¹¹⁸

2.5.9. Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar, descrita por Bancalari, es una de las patologías de mayor severidad e incidencia en el recién nacido prematuro, especialmente en aquellos con peso al nacer extremadamente bajo.¹¹⁹ En ella, se describe la dependencia de aporte de oxígeno en el período comprendido hasta los 28 días de vida postnatal. La presencia de displasia broncopulmonar ha sido descrita como un factor de riesgo de ROP

en algunos estudios, sin embargo, este hecho es controvertido, debido al efecto confusor del tratamiento con oxígeno.^{24 120 121} Por otro lado, los corticoides y el aporte de surfactante exógeno han sido identificados como factores de riesgo de ROP.^{122 123 124}
¹²⁵ Sólo en el caso de la administración de surfactante durante un periodo corto de tiempo, se evidenció un descenso en la incidencia de ROP.^{126 127}

2.5.10. Apnea y Síndrome de distrés respiratorio

Tanto los episodios de apnea^{114 128} como la presencia de síndrome de distrés respiratorio^{129 121 130} en el recién nacido prematuro, son considerados factores de riesgo de ROP. La administración de cafeína, utilizada en la profilaxis de la apnea, ha demostrado disminuir el riesgo de ROP cuando su aplicación es precoz.¹³¹ Sin embargo, algunos estudios indican un incremento del riesgo de ROP, debido a su efecto vasoconstrictor,¹¹⁶ aunque este es controvertido por la confusión ocasionada por la dosificación y el estado general del recién nacido en riesgo de apnea.

En el síndrome de distrés respiratorio, a su vez, aumenta la frecuencia y duración de ventilación mecánica y la aplicación de surfactante, lo que provoca un aumento en la incidencia de ROP.^{132 129 121 130}

2.5.11. Ductus arteriovenoso persistente

Existe una serie de entidades patológicas, que muestran una alta relación con el tratamiento con oxígeno, como son el ductus arteriovenoso persistente, la enterocolitis necrotizante y la hemorragia periventricular.^{133 134} Pese a que el ductus arteriovenoso persistente se ha relacionado con un aumento del riesgo de ROP en algunos estudios,²⁹
¹³⁵ otros ensayos de gran magnitud, como el "National Collaborative Study on Patent

Ductus Arteriosus in Premature Infants", realizado sobre 3025 recién nacidos prematuros, no encontraron que el ductus arteriovenoso tuviera un rol independiente en la ROP.¹³⁶ En cuanto al tratamiento con indometacina, se repite el mismo patrón, algunos estudios lo identifican como factor de riesgo ¹³⁷ y otros no, debido, posiblemente al efecto confusor del oxígeno. ^{138 139}

2.5.12. Enterocolitis necrotizante

La respuesta inmune frente a la microbiota intestinal generada en la enterocolitis necrotizante, desencadena un proceso inflamatorio severo que puede ralentizar el desarrollo vascular.¹⁴⁰ La enterocolitis necrotizante ha sido identificada como factor de riesgo de ROP en numerosos estudios.^{29 113 135} Sin embargo, de nuevo, el factor confusor del oxígeno vuelve a estar presente al igual que en las patologías comentadas anteriormente. ^{134 141}

2.5.13. Hemorragia periventricular

La hemorragia periventricular es una de las complicaciones de mayor severidad en la prematuridad extrema. Su presencia, aunque con posible influencia de la edad gestacional en algunos casos, se ha relacionado con el aumento de la incidencia de ROP.

^{2 112 142}

2.5.14. Anemia y transfusiones

El mecanismo patogénico de la anemia se relaciona con el descenso de los niveles de eritropoyetina (EPO). ^{143 144} La presencia de anemia no demostró ser un factor de riesgo independiente de ROP.¹⁴⁵ Sin embargo, sus posibilidades terapéuticas sí

conlleven un aumento del riesgo de ROP. Por un lado, las transfusiones sanguíneas, se han relacionado con un aumento de la incidencia de ROP,^{146 332} debido en parte, a la cantidad de hierro sérico presente en las transfusiones, que puede dar lugar a un aumento de la oxidación y, por tanto, dañas las células endoteliales retinianas.¹⁴⁷ Otra opción terapéutica consiste en el aporte exógeno de EPO. En la literatura, se presenta cierto debate sobre si la EPO tiene un efecto negativo^{148 149} o nulo^{150 151} sobre la incidencia de ROP.

2.5.15. Apgar

El test de Apgar, descrito por Virginia Apgar por primera vez en 1953,¹⁵² muestra el estado general del recién nacido tras el nacimiento. En los recién nacidos con ROP se suelen hallar cifras bajas en el test de Apgar, a consecuencia de su edad gestacional y la presencia de posibles factores de comorbilidad maternos o del recién nacido que pudieran coexistir durante el embarazo o el parto.^{153 154} El puntaje en el test de Apgar a los 5 minutos igual o menor de 6 fue identificado como un factor de riesgo independiente de progresión de ROP a estadios severos que precisan tratamiento.¹⁵⁵

2.5.16. Factores hereditarios

Desde los primeros reportes sobre la fibroplasia retrolental comenzó a observarse cierta concordancia entre su manifestación similar en gemelos,^{56 156 157 158} así como variabilidad racial. Numerosos estudios postularon una mayor frecuencia de la ROP en los individuos de raza blanca,^{27 156} aunque estos resultados podrían, en algunos casos, resultar de influencias socioeconómicas.¹⁵⁹ Así, los estudios sobre la similitud genética entre razas o gemelos resultan en ocasiones controvertidos.^{160 161} Existen

algunas publicaciones que defienden una mayor frecuencia de la ROP en el sexo femenino, argumentando la existencia de mayores niveles de citoquinas proinflamatorias.^{130 162} Sin embargo, el estudio CRYO-ROP no halló diferencias entre géneros.¹¹³

Existen diversos genes que sí han demostrado de forma seriada una correlación con el desarrollo de ROP:

- Genes vinculados a la vitreorretinopatía exudativa familiar (ligada al cromosoma X), cuyas mutaciones se relacionan con variables severas de la ROP, por medio de la codificación de moléculas implicadas en la angiogénesis retiniana:
 - Gen NDP, de la enfermedad de Norrie
 - Gen FZD4, gen frizzled 4
 - Gen LRPD5, de la proteína 5 ligada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL)^{163 164 165 166}
- Polimorfismos en el gen receptor del IGF-1^{95 167 168}
- Polimorfismos en el gen NOSe, que codifica la oxido nítrico sintetasa endotelial, con funciones de regulación del flujo sanguíneo en coroides y retina.¹⁶⁷

Según el estudio de Ortega, los factores hereditarios genéticos explican aproximadamente el 72.8% de la variabilidad en la expresión de la severidad de la ROP, mientras que el 23.08% se explica por la influencia de los factores ambientales, y el 4.12% por factores aleatorios.¹⁶³

2.5.17. Factores maternos

Diversos factores maternos han mostrado cierta relación con la ROP.

La edad elevada de la madre se ha traducido en un aumento de la frecuencia de presentación de la ROP,¹⁶⁹ mientras que, en edades tempranas, esta incidencia es menor.¹⁷⁰ Los estudios que valoran el efecto de la edad sobre la ROP, sin embargo, muestran una gran variabilidad en la literatura, debido a la falta de homogeneidad de otros factores etiológicos de gran importancia como la edad gestacional, el peso al nacer o el tratamiento con oxígeno.

La hipertensión materna, eclampsia y pre-eclampsia han mostrado tener un efecto impulsor en la ROP por el aumento de los niveles de forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1), antagonista del VEGF y de los factores de crecimiento placentarios.^{130 171 172 173} Algunos estudios no encontraron relación entre este fenómeno y el aumento de incidencia de ROP debido a la posible interferencia de factores como el oxígeno o la medicación administrada.^{174 175 176}

La hiperglucemia y la diabetes gestacional, muestran una relación directa con la formación de VEGF, aumentando sus niveles de producción, por lo que su presencia se relaciona en diversos estudios con el aumento de la incidencia de ROP.^{130 136 177}

La medicación habitual o puntual empleada por la madre en ocasiones también ha tenido repercusión en la incidencia de ROP. Asimismo, los betabloqueantes en cualquier etapa¹³⁰ y los antihistamínicos empleados de forma tardía en el proceso de gestación,¹³⁶ se han traducido en un aumento del número de casos de ROP.¹³⁰

Por último, los hábitos tóxicos, como el tabaco, ejercen un importante factor de empuje en numerosos procesos patológicos del neonato, entre los que debemos destacar la mayor incidencia de recién nacidos de bajo peso¹⁷⁸ y el efecto impulsor de la nicotina sobre el VEGF en el desarrollo de la vascularización retiniana.^{130 179}

2.5.18. Parto múltiple

Numerosos estudios han relacionado una mayor incidencia de ROP, así como de sus variantes severas, con necesidad de tratamiento,^{180 181 182} en los recién nacidos de parto múltiple. El estudio realizado en nuestra unidad por García Serrano, evidenció una mayor frecuencia de enfermedad plus en aquellos nacidos de parto múltiple.⁵⁶ También, el estudio CRYO-ROP, halló una disminución de los casos de ROP en los nacidos de parto simple frente a los nacido de parto múltiple.²⁷

2.5.19. Fármacos vasoactivos

Tal y como se ha comentado en las diferentes patologías, la administración de sustancias vasoactivas pueden tener un efecto sobre el desarrollo vascular, al producir cambios de perfusión en aquellas zonas, como la coroides, cuya regulación depende del sistema nervioso autónomo. De este modo, la dopamina, empleada en la sepsis neonatal, produce un efecto vasodilatador, y la cafeína, empleada en la profilaxis de la apnea, un efecto vasoconstrictor.^{116 131}

2.5.20. Lactancia materna

No se trata de un factor implicado en la patogénesis de la ROP, sin embargo, sí parece mostrar una fuerte implicación en la enfermedad por su posible efecto protector. Numerosos estudios y metaanálisis han sugerido que la lactancia materna puede reducir la incidencia de ROP^{183 184 185} y el riesgo de desarrollar ROP severa.^{184 186 187 188} La leche materna incrementa los niveles de IGF-1 y aporta agentes antioxidantes como el inositol, vitamina E y ácido docohexanoico (DHA).^{130 189 187} En el estudio de Akyüz- Ünsal se halló que la duración de la lactancia materna se correlacionaba de forma inversa con

la presentación de ROP, sugiriendo que esta podría tener cierto efecto protector sobre el desarrollo de ROP. ¹⁹⁰

2.6. Clasificación

En 2005, el Comité de Clasificación de la Retinopatía del Prematuro, decidió unificar los criterios de clasificación originales, presentes en la International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP), publicados en 1984 y 1987, con las recomendaciones posteriores del Comité sobre diferentes variantes de la enfermedad. Estas nuevas recomendaciones incluyeron el concepto de retinopatía rápidamente agresiva (AP-ROP), la descripción de los fenómenos de dilatación y tortuosidad vascular (enfermedad plus y pre-plus) y la delimitación de la extensión de la zona I.

2.6.1. Consideraciones de la International Classification of Retinopathy of Prematurity

2.6.1.1. Localización

Existen 3 zonas en la retina, distribuidas de forma concéntrica alrededor del nervio óptico, ya que la vascularización procede desde el centro del nervio óptico hacia la periferia de la retina. Por ello, la retina nasal es menos susceptible de desarrollar una vascularización insuficiente que la retina temporal.

La zona I comprende el área dentro de una circunferencia alrededor del nervio óptico cuyo radio es equivalente al doble de la distancia desde el centro de la papila hasta el centro de la mácula.

La zona II, se corresponde con el área de una circunferencia concéntrica a la anterior, cuyo radio se extiende hasta la ora serrata nasal, hasta las 3 horas en el ojo derecho y las 9 horas en el ojo izquierdo.

La zona III comprende el resto del territorio retiniano no incluido en las zonas anteriores, en periferia, alcanzando la ora serrata temporal, hasta las 9 horas en el ojo derecho y las 3 horas en el ojo izquierdo.

En caso de afectación de la zona II o III, el cuadro debe ser clasificado sólo como en una de esas zonas, ya que ambas no son compatibles. De manera que, para considerar que existe afectación en la zona III, se debe asegurar antes que existe vascularización completa hasta la ora serrata de la zona II. De lo contrario, la afectación deberá ser clasificada como zona II.³

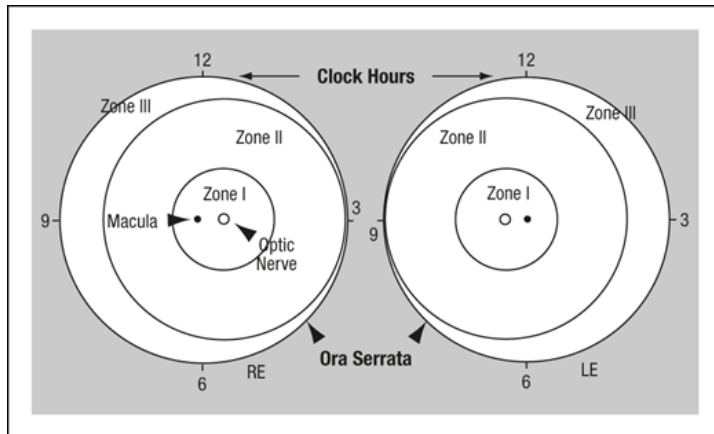


Figura 8. Esquema distribución de las zonas de la retina en ambos ojos, desde el nervio óptico a la ora serrata, de acuerdo con las horas del reloj.³

2.6.1.2. Extensión

La extensión de la ROP debe ser considerada en sectores horarios (de acuerdo con las horas de un reloj) o en secciones de 30°.

2.6.2. International Classification of Retinopathy of Prematurity

2.6.2.1. Estadios

Estadio 1: Línea de demarcación

Se caracteriza por la aparición de una delgada línea que separa la zona vascular (anterior) de la zona avascular (posterior). Esta línea no se encuentra sobreelevada en la retina, sino que es totalmente plana. Junto a ella se pueden observar pequeños

cambios vasculares como, por ejemplo, vasodilatación, que de forma aislada no podrían ser diagnosticados como ROP.

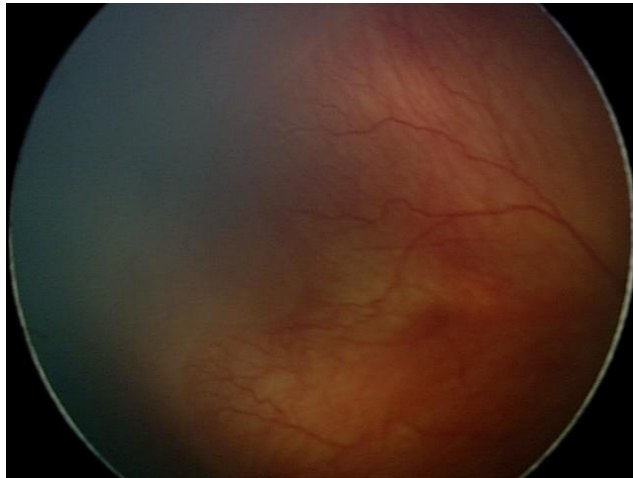


Figura 9. Retinopatía de prematuro en estadio 1. Imagen cedida por el Dr. Peralta Calvo.

Estadio 2: Cresta de demarcación

La cresta de demarcación es una zona de delimitación de la zona vascular y avascular de la retina, al igual que la línea de demarcación, con la diferencia de que la cresta sí posee una elevación sobre la retina, a modo de cordillera.

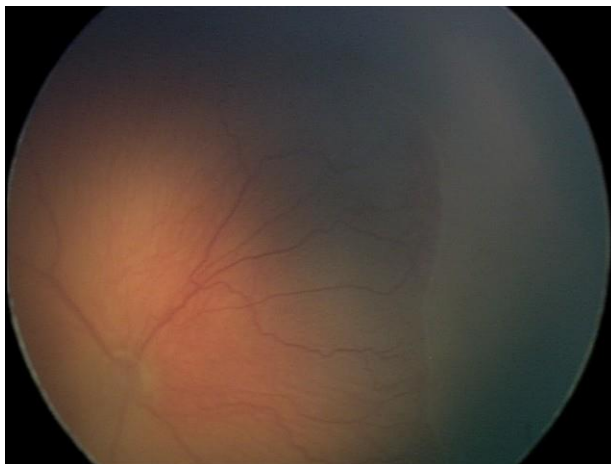


Figura 10. Retinopatía del prematuro en estadio 2 con enfermedad plus. Imagen cedida por el Dr. Peralta Calvo.

Estadio 3: Proliferación fibrovascular extrarretiniana

Se caracteriza por la presencia de neovasos, que protruyen de la retina desde la cresta de demarcación hacia el vítreo. Esta proliferación vascular habitualmente comienza en la región posterior a la cresta, para continuar avanzando por esta hacia el vítreo. La proliferación fibrovascular extrarretiniana puede ser subclasificada en leve, moderada o severa, en función de la extensión de la infiltración fibrovascular hacia el vítreo.

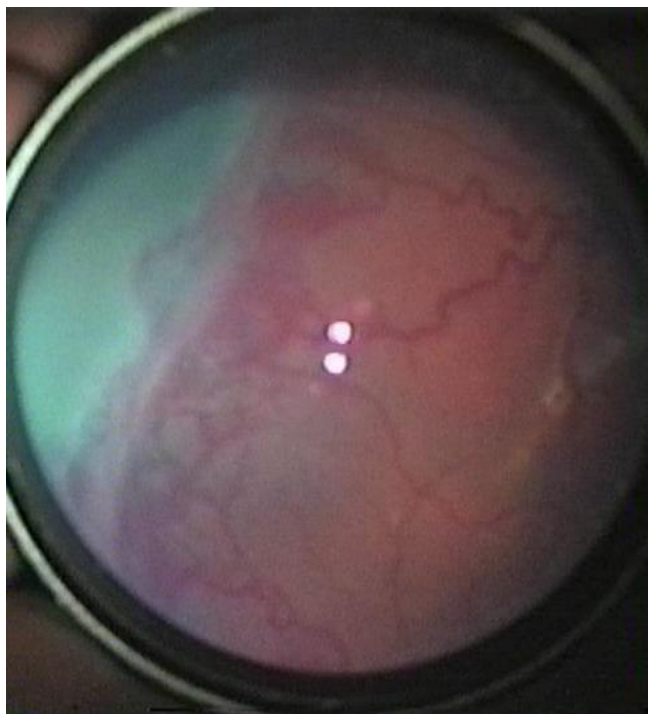


Figura 11. *Retinopatía del prematuro en estadio 3 con enfermedad plus.*

Estadio 4: Desprendimiento de retina parcial

En este estadio se observa un desprendimiento de retina parcial que suele comenzar en la zona de proliferación fibrovascular. Estas formaciones fibrovasculares pueden experimentar contracción, provocando tracción de sobre la retina y dando lugar

a una rotura retiniana. Los desprendimientos de retina parciales, a su vez se subclasifican en estadio 4A, de extensión extrafoveal, y estadio 4B, de afectación foveal.

Estadio 5: Desprendimiento de retina total

El desprendimiento de retina total que se produce en este estadio suele ser de etiología traccional, por la tracción de las proliferaciones fibrovasculares, pero en ocasiones posee además un componente exudativo. La configuración más frecuente del desprendimiento de retina total en la ROP suele ser en embudo, con un área cóncava anterior y extensión posterior hacia el nervio óptico.

2.6.2.2. Enfermedad plus

Engloba un conjunto de anomalías vasculares retinianas manifiestas en al menos 2 cuadrantes de la retina, y que indican mayor severidad de la enfermedad. Se expresan con un signo "+" tras el estadio correspondiente (Estadio X+). Se caracteriza por la presencia de vasodilatación venosa y tortuosidad arteriolar de los vasos del polo posterior. En casos avanzados, puede llegar a aparecer engrosamiento de los vasos iridianos, disminución de la capacidad de dilatación pupilar y *haze* en el vítreo.



Figura 12. *Enfermedad plus. Imagen cedida por el Dr. Peralta Calvo.*

2.6.2.3. Enfermedad pre-plus

Esta variante comprende la presencia de anomalías vasculares similares a las de la enfermedad plus, pero no cumple criterios para su diagnóstico. En ocasiones, se trata de un estado inicial, que posteriormente evoluciona a su forma severa, la enfermedad plus. Su presencia también debe ser consignada cuando se clasifique el estadio ROP, como "Estadio X pre-plus".

2.6.2.4. ROP posterior agresiva (AP-ROP)

Es una variante de la ROP poco frecuente, que indica alta severidad y posibilidad de experimentar una rápida progresión de la ROP al estadio 5 si no recibe tratamiento precoz. Se caracteriza por la afectación del polo posterior con enfermedad plus severa. Se presenta con mayor frecuencia en la zonas I, y en algunos casos en zona II. Estos cambios vasculares progresan muy rápidamente, y en ocasiones se observan shunts entre arteriolas y venas y hemorragias adyacentes a la zona límite entre la retina vascular y la retina avascular. Su extensión se produce de forma típica circunferencialmente, por lo que en ocasiones se puede observar un vaso con este mismo curso circunferencial. Otras nomenclaturas empleadas para la AP-ROP en diferentes estudios son ROP tipo II o "*rush disease*".

2.6.2.5. ROP en regresión

La mayoría de los casos de ROP no severos, regresan de forma espontánea por involución de las proliferaciones fibrovasculares a una fase fibrótica en la zona de unión entre la retina vascular y la avascular, haciendo que la cresta adopte una coloración asalmonada. Así mismo, la zona de afectación suele variar de zona I a zona II, y de zona

II a zona III, en las exploraciones sucesivas. En esta fase, es frecuente encontrar zonas avasculares prominentes, telangiectasias y ramificaciones vasculares con formación de arcadas. Sin embargo, pese a la posible regresión de la ROP, la mayor parte de las secuelas visuales vienen derivadas de esta evolución cicatricial, que puede dar lugar de nuevo a tracciones que den lugar a un desprendimiento de retina tardío.³

2.6.3. Clasificaciones con aplicación terapéutica

Los conceptos de enfermedad umbral y pre-umbral fueron definidos en el ensayo clínico multicéntrico CRYO-ROP, con el objetivo de identificar aquellos recién nacidos en riesgo de presentar un desprendimiento de retina para poder administrarles tratamiento antes de que este se produjera. La enfermedad umbral es aquella definida por la presencia de enfermedad plus en estadio 3 en zona I o II, con una extensión de 5 sectores horarios contiguos u 8 no contiguos. La enfermedad pre-umbral se define como la presencia de ROP en zona I en cualquier estadio, pero con menor extensión que en la enfermedad umbral; ROP en zona II en estadio 2 con enfermedad plus; ROP en zona II en estadio 3 sin enfermedad plus; o ROP en zona II en estadio 3 con enfermedad plus pero menos extensión de la definida en la enfermedad umbral.^{59 191}

Por otro lado, en el curso del ensayo ETROP, se estableció el concepto de ROP tipo 1 (aquellos que precisan tratamiento) y ROP tipo 2 (aquellos que no precisan tratamiento en el momento, pero deben continuar con exploraciones seriadas).

La **ROP tipo 1** se definió como:

- ROP en zona I, en cualquier estadio, con enfermedad plus
- ROP en zona I, en estadio 3, sin enfermedad plus
- ROP en zona II, en estadios 2 o 3, con enfermedad plus

La **ROP tipo 2** engloba las siguientes condiciones:

- ROP en zona I, en estadios 1 o 2, sin enfermedad plus
- ROP en zona II, en estadio 3, sin enfermedad plus ⁵⁹

2.7. Ensayos clínicos

En este punto, se discutirán los estudios clínicos de mayor relevancia científica sobre la ROP que se han realizado hasta el día de hoy.

2.7.1. Ensayos clínicos sobre oxígeno y ROP

a) Oxygen Saturation Outcomes in Preterm Infants (BOOST II)

Fue uno de los estudios de mayor relevancia en el estudio del efecto de la saturación de oxígeno sobre la ROP. Su diseño fue prospectivo y múlticéntrico, comenzando en su primera fase en 2006 en centros de Australia y Nueva Zelanda y posteriormente, de Reino Unido. En una segunda fase, los datos de ambos estudios fueron combinados bajo un diseño post-hoc.¹⁹² De este modo, el número de participantes final del estudio fue de 2448 recién nacidos prematuros con <28 SG. Su objetivo principal fue comparar los efectos del ajuste de la saturación de oxígeno diana entre dos grupos, uno sometido a saturaciones de oxígeno del 85-89% (baja), frente a otro sometido al 91-95% (alta).

El criterio principal valorado en el estudio fue la presencia/ausencia de muerte o discapacidad a los 2 años de edad postmenstrual. Entre los criterios de finalización del estudio se definió el incremento de la tasa de mortalidad a las 36 semanas de edad corregida (edad postnatal cronológica del recién nacido prematuro menos el número de semanas de antelación en su parto con respecto a un embarazo a término) en el grupo expuesto a baja saturación de oxígeno.⁷⁰

Los resultados de los ensayos de Australia y Reino Unido individualmente no mostraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad o discapacidad a los 2 años de edad corregida entre los grupos con saturación de oxígeno baja y alta. Sin embargo, tras la combinación de los resultados de ambos estudios, sí se concluyó un incremento

en la tasa de mortalidad observada en el grupo de saturación objetivo baja (23.1%) frente al de saturación alta (15.9%).¹⁹² Por otro lado, en todos los recién nacidos del grupo de saturación baja, se evidenció un descenso de la incidencia de ROP al 10.6% con respecto al 13.5 % hallado en el grupo con saturación objetivo alta. En contraste, en el grupo de baja saturación diana se halló una mayor tasa de presentación de enterocolitis necrotizante (10.4% vs. 8.0%).

La conclusión final del estudio fue que el establecimiento de una saturación de oxígeno objetivo <90% en prematuros extremos se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.⁷⁰

**b) Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial
(SUPPORT)**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, realizado sobre 1316 recién nacidos prematuros extremos, con edad gestacional entre 24 y 27 SG. El tratamiento de los sujetos fue aleatorizado en 4 grupos:

- Administración precoz de oxígeno con presión continua positiva (CPAP) en la vía aérea con saturación objetivo 85-89% (baja).
- Administración precoz de oxígeno con CPAP con saturación objetivo 91-95% (alta).
- Administración precoz de surfactante e intubación endotraqueal con saturación de oxígeno objetivo 85-89% (baja).
- Administración precoz de surfactante e intubación endotraqueal con saturación de oxígeno objetivo 91-95% (alta).

Los criterios de estudio principales fueron supervivencia con ausencia de displasia broncopulmonar y supervivencia sin ROP severa, definida como aquella enfermedad umbral, o que precisa cirugía o administración de bevacizumab.

No se hallaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad, displasia broncopulmonar o ROP entre los grupos sometidos a alta o baja saturación de oxígeno, sin embargo, se halló una mayor frecuencia de fallecimientos y menor frecuencia de ROP severa en el grupo con baja saturación frente al de alta saturación. La frecuencia de muertes en el grupo de alta saturación de oxígeno fue 16.2% frente al 19.9% en el grupo de baja saturación [RR: 1.27; intervalo de confianza (IC) al 95% (1.01-1.60); p=0.04]. En cuanto a la frecuencia de ROP severa, esta fue del 17.9 % en el grupo con alta saturación de oxígeno, mientras que fue del 8.6% en el grupo de baja saturación [RR: 0.52; CI 95% (0.37-0.73); p<0.001)].⁸²

En un estudio secundario del ensayo clínico SUPPORT, "The Breathing Outcomes Study" se evaluó de forma prospectiva la morbilidad respiratoria desde el alta hospitalaria hasta los 18-22 meses de edad corregida. Los recién nacidos prematuros del grupo con baja saturación de oxígeno mostraron riesgo similar de morbilidad respiratoria con respecto a los de alta saturación. Sin embargo, los recién nacidos en los que se aplicó CPAP de forma precoz experimentaron menor riesgo de morbilidad respiratoria que aquellos a los que se les realizó intubación endotraqueal y administración de surfactante de forma precoz.¹⁹³

c) Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP)

Bajo el diseño de un ensayo clínico multicéntrico, tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de la administración de oxígeno en neonatos con ROP pre-umbral en la reducción de la progresión a ROP umbral y la necesidad de recibir tratamiento ablativo. El estudio incluyó a 649 recién nacidos prematuros con ROP preumbral en al menos uno de los ojos y una saturación de oxígeno en la pulsioximetría $\leq 94\%$. Estos fueron asignados aleatoriamente a recibir oxígeno con una saturación del 89-94% (grupo con aporte de oxígeno convencional) o del 96-99% (grupo con aporte de oxígeno suplementario) durante al menos 2 semanas o hasta que ambos ojos alcanzaran los objetivos del estudio. Como objetivo desfavorable se estableció el cumplimiento de criterios de ROP umbral o de necesidad de tratamiento en al menos uno de los ojos. Como objetivo favorable se definió la regresión de la ROP a zona III en al menos 2 exploraciones semanales consecutivas o vascularización retiniana completa.

La tasa de progresión de ROP en uno de los ojos fue del 48% en el grupo convencional, frente al 41% en el grupo suplementario [Odds ratio (OR) ajustada por severidad, enfermedad plus, raza y edad gestacional: 0.72; CI 95% (0.52-1.01), sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. La frecuencia de desarrollo de desprendimiento o pliegues de retina y ectopia macular fue similar en ambos grupos. Los resultados hallados en un subgrupo de análisis post hoc sugirieron que el uso de oxígeno en el grupo suplementario en neonatos con enfermedad pre-umbral sin enfermedad plus podría ser beneficioso.

Por otro lado, la frecuencia de eventos de comorbilidad respiratoria fue mayor en el grupo con oxígeno suplementario (13.2% suplementario frente a 8.5% convencional), así como la frecuencia de necesidad de mantener la hospitalización o el tratamiento con oxígeno o diuréticos.⁴⁶

d) High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity study (HOPE-ROP)

Entre 1996 y 1999, 15 de los centros que participaron en el ensayo STOP-ROP, lo hicieron también en este estudio prospectivo. El objetivo del estudio HOPE-ROP fue determinar la tasa de progresión de ROP pre-umbral a ROP umbral en los recién nacidos excluidos del estudio STOP-ROP a causa de mostrar una saturación de oxígeno en la pulsioximetría >94% (incluidos en HOPE-ROP), y compararla con la obtenida en los recién nacidos del estudio STOP-ROP.

Se concluyó que los recién nacidos del grupo HOPE-ROP, con saturación de oxígeno >94% en el momento del diagnóstico, experimentan tasas de progresión a ROP umbral menores que en el grupo STOP-ROP, con saturación \leq 94% (25% HOPE-ROP vs. 46% STOP-ROP; OR: 0.067; IC 95%: 0.359-1.026), tras realizar análisis ajustado por edad gestacional y postmenstrual, raza, zona I y enfermedad plus. Por ello, se sugiere que la saturación parcial (SpO_2) de oxígeno en el momento del diagnóstico de la enfermedad pre-umbral es un indicador pronóstico de progresión de ROP. ⁸⁰

e) Canadian Oxygen Trial (COT)

Este ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, fue llevado a cabo en 25 centros de Canadá, Estados Unidos, Argentina, Finlandia, Alemania e Israel. Se incluyeron 1201 recién nacidos de prematuridad extrema con edad gestacional entre las 23 y las 27 SG. El objetivo fue comparar los efectos de establecer una baja (85-89%) vs. alta (91-95%) saturación de oxígeno objetivo sobre las tasas de mortalidad e invalidez en los recién nacidos de extremadamente baja edad gestacional. Uno de los objetivos secundarios fue la presencia de ROP severa, definida como ROP en estadios 4 o 5 o que han recibido

tratamiento con crioterapia, láser o inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF, con afectación uni o bilateral.

Las variaciones en la saturación de oxígeno objetivo no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad ni de invalidez a los 18 meses. El empleo de baja saturación de oxígeno en los recién nacidos contribuyó a acortar el tiempo de duración de la oxigenoterapia. Sin embargo, no se hallaron diferencias en la tasa de presentación de ROP severa.^{194 195}

**f) Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study
(NeOProM)**

Este meta análisis prospectivo surge de la incertidumbre suscitada en los ensayos clínicos previos sobre el nivel de saturación de oxígeno más adecuado para disminuir la tasa de mortalidad de los recién nacidos de prematuridad extrema (<28 SG) sin condicionar un aumento de la morbilidad mediante patologías como la ROP. Se realizó el análisis del criterio principal, muerte o incapacidad severa, sobre los datos de 5 ensayos clínicos, en los que un total de 4965 recién nacidos fueron aleatorizados a alta o baja saturación parcial de oxígeno objetivo.

La edad gestacional media fue de 26 SG y el peso al nacer medio fue 832 g. El 53.5% de los sujetos fallecieron o mostraron incapacidad severa en el grupo de baja saturación de oxígeno, frente al 51.6% en el grupo de alta saturación. Un total de 528 recién nacidos prematuros precisaron tratamiento para la ROP, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de neonatos sometidos a bajos niveles de saturación de oxígeno (10.9%) y el grupo sometido a altos niveles (14.9%),

con una diferencia del riesgo de -4% (IC 95%: -6.1%- -2%) y un riesgo relativo (RR) de 0.74 (IC 95%: 0.63-0.86).

La conclusión del metaanálisis fue que no existen diferencias significativas en las tasas de mortalidad e invalidez severa entre los prematuros expuestos a niveles de saturación de oxígeno altos o bajos, pero el bajo nivel de saturación de oxígeno sí se relaciona con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante y un menor riesgo de ROP.⁸¹

2.7.2. Ensayos clínicos sobre otros factores de riesgo de ROP

a) Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGAN)

Se trata de un estudio observacional realizado en Estados Unidos sobre 1059 recién nacidos prematuros con menos de 28 SG entre los años 2002 y 2004.^{115 196}

Algunas de las conclusiones del estudio fueron:

- Los recién nacidos prematuros expuestos a altas PCO_2 y PaO_2 , y bajo pH mostraron un mayor riesgo de ROP. En concreto, los individuos expuestos a alta PCO_2 mostraron mayor incidencia de ROP umbral, pre-umbral y enfermedad plus, mientras que aquellos expuestos a alta PaO_2 , sufrieron mayores tasas de ROP umbral, pre-umbral, afectación en zona I y enfermedad plus.¹⁹⁶
- Los recién nacidos prematuros con presencia de bacteriemia precoz mostraron un riesgo mayor de enfermedad plus y progresión de estadio 3 a estadio 5. El diagnóstico de bacteriemia tardía resultó ser un factor de riesgo independiente de ROP pre-umbral o umbral y enfermedad plus.¹¹⁵
- En los sujetos del estudio se hallaron bajas concentraciones de IGF-1 en el primer día de vida y alta concentración de proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGFBP-1). Posteriormente, el ascenso del IGF-1 y el

nivel de alta concentración de IGFBP-1 fue relacionado con alta tasa de liberación de proteínas inflamatorias, neurotróficas y angiogénicas.¹⁹⁷

b) The Effects of Light Reduction on Retinopathy of Prematurity (Light-ROP)

Los objetivos de este estudio realizado en Estados Unidos fueron averiguar si la reducción de la exposición lumínica en los ojos de los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer disminuye la incidencia de ROP y de ROP severa. El diseño del estudio fue prospectivo, randomizado y multicéntrico, y se realizó sobre 409 recién nacidos prematuros de menos de 31 SG y con menos de 1251 g de peso al nacer. 205 neonatos fueron expuestos a una reducción de la luz visible del 97% y de la luz ultravioleta del 100%, mientras que 204 se expusieron a la luz típica presente en las unidades neonatales. No se hallaron diferencias significativas indicativas de que la reducción de la luz ambiental en la unidad neonatal produjera cambios en la incidencia de ROP.^{103 105}

e) National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

Este estudio fue llevado a cabo sobre 3025 neonatos con menos de 1750 g de peso al nacimiento. Se halló una tasa de incidencia de fibroplasia retrolental del 11%, que aumentó al 43% en aquellos recién nacidos con peso entre 500 y 749 g y disminuyó al 3% en los de peso al nacer entre 1500 y 1750 g. Entre las conclusiones del estudio, se asociaron con una mayor incidencia de fibroplasia la presencia de apnea, displasia broncopulmonar o sepsis en el neonato, mientras que, por el contrario, el puntaje del test de Apgar, la presencia de hemorragia intraventricular, transfusiones o ductus

arteriovenoso persistente, no demostraron ser factores de riesgo independientes de ROP.¹³⁶

2.7.3. Ensayos clínicos sobre estrategias de cribado de ROP

Desde que se describió la relación entre la IGF-1 y la ROP, se desarrollaron diversos algoritmos predictivos para la detección de la enfermedad.

a) WINROP

El algoritmo WINROP, desarrollado en los Países Bajos, es un sistema de monitorización online (www.winrop.com), que fue desarrollado por Hellström et al¹⁹⁸ con el fin de identificar precozmente a los recién nacidos prematuros con riesgo de ROP severa y evitar exploraciones innecesarias en el resto de los individuos. Inicialmente, este algoritmo predictivo se basó en el peso al nacer, la edad gestacional y los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1)⁹⁴, que más tarde fueron sustituidos por la ganancia de peso semanal.

El algoritmo WINROP, es un sistema predictivo que tiene como fin disminuir el número de exploraciones innecesarias de ROP. Para la elaboración de este modelo predictivo se empleó un sistema acumulativo de las desviaciones de las curvas esperadas para cada parámetro en varios pasos: cada semana, el peso de cada recién nacido se compara con el de la curva esperada para los recién nacidos similares con o sin ROP, y las desviaciones existentes entre el peso del sujeto y el esperado en la curva son acumuladas semanalmente. Cuando estas desviaciones superan un umbral determinado, el sistema emite una alarma de riesgo de ROP. Esto se realiza con el resto

de parámetros analizados, de forma que cuando se cruza el nivel umbral, se establece la alarma de ROP que determina la necesidad de ser sometido a exploración ocular.

Este algoritmo mostró una sensibilidad del 100% en la predicción de casos de ROP severa y una especificidad del 83% en una cohorte de 353 recién nacidos en Suecia.^{50 198 199}

b) The Children's Hospital of Philadelphia Retinopathy of Prematurity Risk model (CHOP-ROP)

El modelo desarrollado por Binenbaum en Filadelfia, en 2012, con la finalidad de identificar aquellos recién nacidos que deberían ser sometidos a exploraciones oftalmológicas por riesgo de ROP. Sus tres pilares principales fueron la edad gestacional, el peso al nacer y la ganancia de peso postnatal. Un total de 524 neonatos de ≤ 30 SG o peso < 1501 g, se incluyeron en este estudio retrospectivo, para determinar mediante técnicas de regresión logística multivariante, el punto de corte de cada parámetro que permita una adecuada identificación de los sujetos en riesgo de ROP tipo 1 o 2. De la muestra total, el 4% desarrollaron ROP tipo 1 y requirieron tratamiento láser, mientras que el 5% desarrolló ROP tipo 2. El modelo CHOP-ROP fue capaz de identificar correctamente a todos los sujetos con ROP tipo 1 y tan sólo perdió un individuo con ROP tipo 2. La sensibilidad del modelo para predecir la ROP tipo 1 o 2 fue del 98% (IC 95%: 89%, 100%), mientras que la especificidad fue del 53% (IC 95%: 49%, 58%), el valor predictivo positivo (VPP) fue del 17% (IC 95%: 13%, 22%) y el negativo (VPN) fue del 100% (IC 95%: 95%, 100%).²⁰⁰ En 2017, se realizó un análisis secundario de los datos obtenidos del estudio CHOP-ROP original, sobre una muestra mayor, de 7483 recién nacidos procedentes de 30 centros de Estados Unidos y Canadá. El modelo, de nuevo

mostró una alta sensibilidad, 98.5% (IC 95%: 96.9%, 99.3%), y la especificidad del 38.9%, lo que permitió una reducción del número de exploraciones necesarias en el 34.4% de los recién nacidos.²⁰¹

c) ROPScore

El estudio presentado por Eckert, Fortes Filho et al. en 2012, propuso un nuevo algoritmo de predicción de ROP basado en el riesgo acumulado de sus factores de riesgo. Este algoritmo fue comparado, en una cohorte de 474 neonatos de ≤ 1500 g y/o ≤ 32 SG, con el uso individual del peso al nacimiento y la edad gestacional. Los factores de riesgo que fueron incluidos en el algoritmo fueron: peso al nacimiento, edad gestacional, ganancia de peso postnatal en las primeras 6 semanas de vida, tratamiento con oxígeno y necesidad de transfusiones sanguíneas en las primeras 6 semanas. El algoritmo ROPScore mostró un mayor poder predictor (Área bajo la curva, AUC: 0.77 en ROP y 0.88 en ROP severa) que la edad gestacional (AUC:0.69) o el peso al nacer (AUC: 0.71) individualmente, para detectar cualquier grado de ROP o ROP severa.⁹⁷

d) The Premature in Need of Transfusion (PINT) study

El estudio PINT, publicado en 2006, estudió el impacto sobre la mortalidad y morbilidad de las transfusiones realizadas en 451 recién nacidos prematuros de extremado bajo peso al nacer con nivel de hemoglobina bajo y alto. El número de transfusiones precisadas fue ligeramente mayor en el grupo con niveles previos de hemoglobina altos.²⁰² A partir de una cohorte de pacientes del estudio PINT, se desarrolló un modelo de detección precoz en recién nacidos de peso al nacer extremadamente bajo basado en la edad gestacional, peso al nacimiento y ganancia

ponderal diaria (calculada como promedio de los pesos de las semanas previa y posterior). Este algoritmo mostró una sensibilidad del 99% (IC 95%: 94-100%) en la detección de ROP severa (estadio 3 o umbral), y su aplicación podría reducir la necesidad de exploraciones oftalmológicas hasta en un 30%.⁹⁹

e) The Colorado-Retinopathy of prematurity model (CO-ROP)

El modelo CO-ROP, publicado en 2016 por científicos estadounidenses de la Universidad de Colorado, describe un nuevo algoritmo de *screening* para la ROP basado en el peso al nacimiento, la edad gestacional y la ganancia de peso postnatal con el fin de mantener la sensibilidad de los algoritmos existentes hasta 2013, y aumentar su especificidad en la detección de todos los estadios de ROP. El algoritmo incluyó en el estudio a aquellos recién nacidos con ≤ 30 SG y peso al nacer ≤ 1500 g y ganancia ponderal neta de ≤ 650 g en el primer mes de vida postnatal. En la primera cohorte estudiada, de 499 sujetos, la sensibilidad del modelo en la detección de la ROP severa (tipo 1 y 2) fue del 100% (IC 95%: 92.1%,100.0%) y del 96.4 % en la detección de ROP, en todos sus estadios de severidad (IC 95%: 92.3%, 98.7%) y una especificidad total del 33.7 % (IC 95%: 28.7%, 39.1%). Con respecto a los algoritmos anteriores, el número de recién nacidos que deberían ser sometidos a exámenes oftalmológicos se redujo un 23.7%. Posteriormente, se repitió el análisis en dos cohortes, una de 1225 recién nacidos de Colorado,⁹⁸ y otra de 858 sujetos procedentes de otros centros.²⁰³ En la cohorte de Colorado, la sensibilidad en la detección de ROP severa fue del 100% (IC 95%: 97.1%, 100.0%) y la especificidad, del 39.2% (IC 95%: 35.8%, 42.7%), mientras que en la cohorte multicéntrica la sensibilidad fue del 98.1% (IC 95%: 93.4%, 99.8%) y la especificidad, del 31.3% (IC 95%: 27.6%, 35.1%). En estudios posteriores, estas cifras fueron validadas en

cohortes de mayor tamaño (6351 recién nacidos), en la cual se obtuvo una sensibilidad alta, pero no del 100% en la detección de los casos de ROP severa, 96.9% (IC 95%: 95.4%, 97.9%) y una especificidad ligeramente mayor a la obtenida en el estudio original, 40.9% (IC 95%: 39.3%, 42.5%).²⁰⁴

f) Netherlands Retinopathy of Prematurity Study Model (NEDROP)

El sistema NEDROP investigó diversas estrategias de *screening* de ROP, tales como: la edad gestacional, el peso al nacimiento, la combinación de ambos, y la combinación de ambos con factores de riesgo (tratamiento con oxígeno o corticoides, sepsis, enterocolitis necrotizante o enfermedad cardíacas). Las estrategias que demostraron una mayor eficiencia en la detección de ROP fueron aquellas que incluyeron a (a) los recién nacidos de ≤ 30 SG y peso al nacer ≤ 1250 y (b) los neonatos de edad gestacional entre 30-32 SG y peso al nacer entre 1250-1500g con al menos un factor de riesgo. Las sensibilidades y especificidades del segundo modelo, que recoge criterios más amplios fueron del 100% y el 20% respectivamente.²⁰⁵

g) DIGIROP-Birth

Este estudio, publicado en 2020, desarrolló un modelo de detección de casos de ROP mediante técnicas de regresión logística. Se trata de un estudio retrospectivo, realizado sobre 6947 recién nacidos con edad gestacional comprendida entre 24 y 30 SG. Los factores incluidos en la elaboración del modelo predictivo fueron la edad gestacional y postnatal, el sexo y el peso al nacimiento. El AUC del algoritmo fue de 0.90, y las cifras de sensibilidad y especificidad alcanzadas fueron similares a las de estudios previos como WINROP o CHOP-ROP en la misma cohorte de estudio.²⁰⁶

2.7.4. Ensayos sobre el tratamiento de la ROP

a) The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP)

El CRYO-ROP es uno de los mayores ensayos clínicos realizados sobre ROP, y fue desarrollado en los 80 durante más de 20 años, con la colaboración de 23 centros clínicos de Estados Unidos, con el fin de evaluar los resultados del tratamiento de la ROP mediante la ablación de la periferia retiniana. Asimismo, se estudió en profundidad el curso clínico de la enfermedad y el desarrollo de la función visual de los niños con discapacidad visual producida por la ROP.

El estudio CRYO-ROP tuvo un gran impacto clínico sobre la actitud terapéutica de la ROP, cambiando los estándares de tratamiento existentes hasta el momento, que variaron desde la actitud expectante o el tratamiento ablativo discreto para los casos leves, hasta el tratamiento ablativo periférico total de la retina en los casos graves. Aunque, a día de hoy, el tratamiento ablativo mediante crioterapia ha sido reemplazado prácticamente en su totalidad por el tratamiento ablativo con láser, los estándares de screening y tratamiento propuestos en este ensayo se continúan aplicando en la práctica clínica actual.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la efectividad del tratamiento mediante crioablación de la retina periférica en los pacientes con ROP, y como objetivo secundario, evaluar a largo plazo, la evolución de los ojos sometidos o no a crioablación. En el estudio se incluyeron recién nacidos con ROP en estadios simétricos en ambos ojos, de los que se seleccionó de forma aleatorizada, un ojo a recibir tratamiento crioablativo y el otro ojo como control.

Durante el estudio, se introdujo el concepto de enfermedad umbral, definida, como se expuso anteriormente, como la presencia de ROP en estadio 3 con plus en 5 sectores horarios contiguos u 8 no contiguos de la retina en las zonas I o II. El nivel de corte para la enfermedad umbral se estableció en dicho punto, como estimación de que el 50% de los ojos en esa situación eran capaces de progresar hacia el estadio 4 o 5, con desprendimiento de retina o pliegues maculares. Tras el análisis de los resultados, se demostró que efectivamente, el 53% de los ojos con enfermedad umbral progresaron hacia estos estadios tras 3 meses de seguimiento.^{27 60 207 208}

El estudio demostró una disminución significativa de problemas estructurales (desprendimiento de retina estadios 4 o 5 y pliegues maculares). A los 15 años, el 30% de los tratados y el 52% de los controles tuvieron problemas estructurales. Por otro lado, se halló agudeza visual menor de 20/200 (Snellen) en el 45% de los tratados, frente al 64% de los controles.

El estudio CRYO-ROP estableció los beneficios de tratar la ROP en fase de enfermedad umbral, y posteriormente el estudio ETROP, investigó si el tratamiento aplicado antes de la enfermedad umbral (pre-umbral) disminuía los problemas estructurales desfavorables citados anteriormente.

b) The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study (ETROP)

El estudio ETROP, liderado por Good et al., fue llevado a cabo sobre 317 recién nacidos con alto riesgo de ROP pre-umbral procedentes de 26 centros diferentes de Estados Unidos. Uno de los ojos fue aleatoriamente asignado para recibir tratamiento ablativo precoz con láser, mientras que el otro ojo fue manejado de la forma

convencional. El alto riesgo de ROP pre-umbral fue definido de acuerdo con los criterios del estudio CRYO-ROP. El criterio principal de estudio fue la agudeza visual empleando el test de preferencia visual de Teller a los 6 y 9 meses de vida. Se definieron como efectos desfavorables los pliegues retinianos con afectación macular, el desprendimiento de retina con extensión macular y la presencia de tejido o masa retrolental que oscurece la visión del polo posterior. La aplicación de tratamiento ablativo de forma precoz en los neonatos con alto riesgo de enfermedad pre-umbral mostró una reducción significativa de los efectos desfavorables de la ROP. En este estudio se definió por primera vez el concepto de ROP tipo 1 o tipo 2. De acuerdo con los resultados del estudio, se recomienda el tratamiento ablativo precoz en aquellos casos de ROP tipo 1 (cualquier estadio de ROP en zona I con enfermedad plus, ROP en estadio 3 en zona I sin enfermedad plus, o ROP en estadios 2 o 3 en zona II con enfermedad plus). Por otro lado, los sujetos con ROP tipo 2 (ROP estadio 1 o 2 sin plus en zona I, o ROP en estadio 3 sin plus en zona II) deberían ser observados y sometidos a tratamiento sólo si progresan a ROP tipo 1 o pre-umbral.⁵⁹

c) Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP)

Este ensayo prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, fue realizado por Mintz et al. con el objetivo de analizar la eficacia del tratamiento con bevacizumab intravítreo en monoterapia para el tratamiento de la ROP en estadio 3+ en zonas I o II. Se estudiaron 300 ojos de 150 neonatos, que fueron aleatorizados a recibir bilateralmente el tratamiento láser convencional o una única dosis de bevacizumab 0.625 mg en 0.025 ml. El criterio de estudio principal fue la aparición de recurrencia

de ROP que precisa tratamiento antes de las 54 semanas de edad postmenstrual. El tratamiento demostró ser efectivo en el tratamiento de la ROP en zona I, pero no en zona II y la frecuencia de recurrencia fue del 4% en el grupo tratado con bevacizumab frente al 22% en el grupo tratado con láser.²⁰⁹ Los factores que mostraron una mayor implicación en la aparición de recurrencia de ROP fueron la AP-ROP, la larga duración de la hospitalización y el peso bajo al nacimiento.²¹⁰ Los potenciales efectos sistémicos del uso de anti VEGF intravítreos fueron temidos por los profesionales hasta que, en el año 2018, Kennedy et al. en el contexto del estudio BEAT-ROP, publicó el estudio prospectivo a 2 años de seguimiento de 18 neonatos de <27 SG, de los cuales ninguno mostró efectos adversos en su desarrollo neurológico. No se hallaron diferencias entre los sujetos tratados con láser o con bevacizumab en el peso, talla, circunferencia cefálica, frecuencia de parálisis cerebral o puntuación de la escala Bayley.²¹¹

d) Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW)

Este estudio randomizado y multicéntrico fue llevado a cabo sobre 225 recién nacidos de 87 unidades neonatales de 26 países diferentes, entre 2015 y 2017. Los nacidos con menos de 1500 g de peso y ROP candidata a recibir tratamiento, fueron aleatorizados a recibir una única inyección intravítrea de 0.2 mg de ranibizumab, 0.1 mg de ranibizumab o tratamiento ablativo periférico con láser. El resultado principal a evaluar fue el porcentaje de casos vivos sin retinopatía activa, sin desprendimiento de retina ni pliegues maculares, y sin necesidad de recibir otro tratamiento a las 24 semanas de vida. Este resultado favorable estuvo presente en el 80% en el grupo

sometido a una inyección intravítrea de 0.2 mg de ranibizumab, en el 75% en el grupo de 0.1 mg, y en el 66% en el grupo tratado con láser. Tan sólo un recién nacido mostró resultados desfavorables en el grupo tratado con 0.2 mg, frente a cinco en el grupo tratado con 0.1 mg y siete en el grupo tratado con láser. Las complicaciones sistémicas severas y el porcentaje de exitus fue similar en los tres grupos.²¹²

e) Propranolol 0.2% eye micro-drops for retinopathy of prematurity (DROP- ROP)

Este estudio multicéntrico evaluó la seguridad y eficacia de la aplicación de micro gotas de propranolol al 0.2 % en la superficie ocular de los recién nacidos con ROP en estadio 1 y 2 en la disminución de la progresión de la enfermedad. El tratamiento no mostró ser lo suficientemente potente en los casos en estadio 2, sin embargo, en los casos en estadio 1 se evidenció una disminución significativa del riesgo de progresión a estadios 2 y 3 en el grupo tratado con propranolol 0.2% frente al grupo control histórico (RR: 0.521, IC 95%: 0.297, 0.916). Estos hallazgos sugieren que el propranolol, administrado durante la fase proliferativa de la ROP podría ser útil en la prevención de la progresión de la ROP.²¹³

2.8. Protocolos diagnósticos

Actualmente, no se dispone de un protocolo único y estandarizado a nivel mundial, sino que los protocolos de *screening* y criterios diagnósticos de la ROP difieren en función del área geográfica.

2.8.1. España

Los criterios de *screening* más aceptados en España son los postulados por el "Programa de cribado para la retinopatía del prematuro en España", aunque, cada centro hospitalario puede modificarlos en función de las características de su población, siempre que exista una base científica que demuestre que el cambio no implica infradiagnosticar la enfermedad.

Los criterios de inclusión son:

- Recién nacidos con peso al nacer ≤ 1500 g o edad gestacional < 32 semanas. La edad gestacional debe ser determinada por el neonatólogo en base a la última fecha de regla y la ecografía precoz. En los casos en los que no se disponga de los mismos, se podrá calcular mediante el P50 de la tabla de Lejarraga-Fustiñana.²¹⁴
- Recién nacidos con edad gestacional ≥ 32 semanas y peso al nacer entre 1501-2000 g con aporte de oxígeno por un período mayor a 72 horas o con curso clínico inestable, considerado por el neonatólogo. Son considerados factores de riesgo: ventilación asistida prolongada, apneas, acidosis neonatal, muerte gemelar, hemorragia intraventricular grado III-IV, persistencia de ductus, sepsis, enterocolitis necrotizante, intervenciones quirúrgicas intercurrentes y mala ganancia de peso postnatal.

La primera exploración se realiza entre la 4^º y 8^º semana, en función de la edad gestacional, de acuerdo con el calendario recomendado, que se presenta en la **tabla 2.**

Tabla 2. *Calendario recomendado para la fecha de la primera exploración.*

Edad Gestacional (semanas)	Edad de examen inicial (semanas)	
	Posmenstrual	Cronológica
22 ^a	30-31	8-9
23 ^a	30-31	7-8
24 ^a	30-31	6-7
25 ^a	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

La fecha de inicio de los controles debe quedar reflejada en la historia clínica, y es preferible que los recién nacidos prematuros sean evaluados y examinados por un responsable de la Unidad de Pediatría y otro de la Unidad de Oftalmología, que contrasten los datos hallados en la exploración y determinen las pautas de seguimiento.

Las recomendaciones en cuanto a los intervalos para el seguimiento de los recién nacidos son:

En intervalos \leq 1 semana:

- Estadios 1 o 2 en zona I

- Estadio 3 en zona II
- Cualquier estadio con presencia de enfermedad plus

Cada 1-2 semanas:

- Zona I stop (sin ROP). Semanal en caso de retirada o ausencia de intubación orotraqueal o cada 2 semanas sin continúa la intubación
- Estadio 2 en zona II
- Regresión de ROP en zona I

Cada 2 semanas:

- Estadio 1 en zona II
- Regresión de ROP en zona II

Cada 2-3 semanas:

- Zona II stop (sin ROP)
- Estadios 2 o 3 en zona III
- Regresión de ROP en zona III

Los controles hospitalarios pueden ser discontinuados en caso de cumplirse una de las siguientes premisas:

- Vascularización completa en los 360º
- Edad postmenstrual >45 semanas sin enfermedad pre-umbral
- Edad postmenstrual >36 semanas con vascularización presente en zona III sin signos previos de ROP, presente en al menos 2 exploraciones funducópicas
- Regresión de ROP con seguridad de no reactivación. Se recomienda tener en cuenta las anestias generales, intervenciones quirúrgicas o

empeoramiento del estado general como circunstancias que pueden propiciar una recaída.

Se recomienda realizar controles a largo plazo en aquellos prematuros con <1500 g de peso al nacer. Realizándose la primera exploración entre los 9 y los 12 meses de edad.³⁸

2.8.2. Reino Unido

En el Reino Unido, la primera exploración oftalmológica debe ser realizada conforme a su edad gestacional y postmenstrual. De este modo, los recién nacidos con <27 SG deben ser examinados en su semana 30-31 postmenstrual, mientras que los nacidos con edad gestacional ≥ 27 SG, son examinados a las 4-5 semanas de su vida postnatal.

Los recién nacidos que deben ser incluidos en el protocolo de exploraciones de despistaje de ROP son aquellos con <32 SG o <1501 g de peso al nacimiento.

La frecuencia en las visitas de seguimiento deberá ser:

- Semanal: si la vascularización se limita a zonas I o II, si hay enfermedad plus o pre-plus o si el estadio de gravedad es 3.
- Cada 2 semanas: en el resto de neonatos incluidos en el *screening*.
- Todos los recién nacidos incluidos en el programa de cribado deberán ser examinados antes del alta hospitalaria.

Los criterios para el fin de las revisiones son:

- En recién nacidos sin ROP las revisiones pueden cesar cuando la vascularización se extiende a zona III.

- En presencia de ROP, se puede finalizar el seguimiento cuando aparece uno de los siguientes criterios en 2 exámenes consecutivos:
 - Ausencia de aumento de la severidad
 - Resolución parcial con progreso hacia la resolución completa
 - Cambio en la coloración de la cresta de demarcación de salmón a blanco
 - Paso de los vasos a través de la línea de demarcación
 - Comienzo del proceso de reemplazo de las lesiones de ROP activa por tejido cicatricial.²¹⁵

2.8.3. Estados Unidos

Las últimas guías de tratamiento fueron actualizadas en 2018.²¹⁶ La fecha de inicio de la primera exploración se basa en la edad gestacional y postmenstrual, de forma similar a la de la **tabla 2.**^{217 104}

Se deben realizar exploraciones en:

- Recién nacidos con peso al nacimiento ≤ 1500 g o edad gestacional ≤ 30 semanas (definidos por el neonatólogo).
- Recién nacidos con peso al nacer entre 1500-2000 g o edad gestacional >30 semanas con curso clínico inestable determinado por el neonatólogo, incluyendo aquellos con soporte cardiorrespiratorio.

Las revisiones de control deben realizarse en función de la severidad de los hallazgos, por lo que se realizará con frecuencia:

En intervalos ≤ 1 semana si:

- Vascularización inmadura en zona I sin ROP

- Retina inmadura con extensión posterior en zona II, próxima a zona I
- Estadios 1 o 2 en zona I
- Estadio 3 en zona I
- Presencia o sospecha de AP-ROP

Cada 1-2 semanas si:

- Vascularización inmadura posterior en zona II
- Estadio 2 en zona II
- Regresión de ROP inequívoca en zona I

Cada 2 semanas en:

- Estadio 1 en zona II
- Vascularización inmadura en zona II sin ROP
- Regresión de ROP inequívoca en zona II

Cada 2-3 semanas si:

- Estadios 1 o 2 en zona III
- Regresión de ROP en zona III

El seguimiento mediante estas revisiones seriadas podrá ser finalizado en función de los hallazgos clínicos funduscópicos, en los siguientes casos:

- Vascularización alcanzada en zona III sin previa afectación de zonas I ó II
- Vascularización retiniana completa próxima a la ora serrata en los 360º
- Edad postmenstrual de 45 semanas sin ROP tipo 1 (enfermedad pre-umbral y sin signos de empeoramiento de ROP
- Si se emplearon fármacos intravítreos anti-VEGF, la edad postmenstrual será 65 semanas, dado que se precisa continuar el seguimiento durante

la edad de mayor riesgo de reactivación de la ROP tras el uso de medicación, que ocurre entre la semana postmenstrual 45 y 55.

- Regresión de la ROP ^{216 217}

2.8.4. Canadá

La guía de recomendaciones de *screening* de ROP propuesta por la Sociedad de Pediatría Canadiense se publicó en 2010,²¹⁸ y posteriormente fue actualizada en 2016. ²¹⁹

Se recomienda realizar exploraciones de cribado de ROP en todos los recién nacidos con edad gestacional ≤ 30 semanas, independientemente de su peso al nacer, y en aquellos con peso al nacimiento ≤ 1250 g o aquellos recién nacidos maduros con factores de alto riesgo de ROP. ²¹⁹

De manera similar a las recomendaciones de la guía americana ²¹⁷ y española,³⁸ la primera exploración del fondo de ojo del recién nacido se realiza entre la semana 4 y 9 de vida postnatal, en función de la edad gestacional y postmenstrual. ²¹⁹

Asimismo, los criterios que establecen la frecuencia y el cese de las exploraciones retinianas son muy similares al protocolo americano,²¹⁷ con la salvedad de que incluye revisiones con frecuencia ≤ 1 semana en caso de visibilidad borrosa durante la exploración, que imposibilite asegurar la extensión de la zona de afectación. ²¹⁹

2.8.5. Países en desarrollo

Las guías de recomendación descritas anteriormente son ampliamente aplicadas en el resto de territorios, sin embargo, en los países en vías de desarrollo, los criterios deben ser más amplios para adaptarse a las condiciones locales. De este modo, se recomienda realizar revisiones de *screening* en todos los recién nacidos con edad gestacional <34 SG o peso al nacer <1850 g.²²⁰

2.9. Regresión de la enfermedad

Aproximadamente, entre el 92-96% de los casos de ROP regresan de forma espontánea sin requerir ningún tipo de intervención y menos del 10% de los neonatos afectados suelen desarrollar variantes severas de la enfermedad que requieran tratamiento.²²¹

Algunos de los signos indicativos de regresión en la ROP son:

- Reversión de la enfermedad plus: Típicamente el primer signo de regresión.
- Reversión del estadio ROP
- Crecimiento de vasos más allá de la cresta de demarcación
- Vascularización retiniana completa
- Persistencia de la enfermedad sin progresión

Estos tres últimos signos son muy poco frecuentes en los casos de regresión post-tratamiento.^{222 223}

2.10. Tratamiento

Hasta los años 80 la única opción terapéutica de la ROP, eran la crioterapia o la cirugía cuando ya se había producido un desprendimiento de retina. Progresivamente fueron apareciendo, distintas posibilidades terapéuticas, aplicables en función de la gravedad de la ROP, tales como, la vitrectomía y/o cerclaje escleral en casos de desprendimiento de retina, como el láser o las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF, que cada vez son menos invasivos y permiten su aplicación en fases más precoces para evitar la evolución de la enfermedad a sus estadios más severos. Por ello, actualmente, los últimos estudios realizados proponen la terapia con antiangiogénicos como opción terapéutica principal en determinados estadios ROP (ROP agresiva y ROP tipo 1, en zona I o II central),²¹¹ mientras que en el resto, la principal indicación es el láser, y la cirugía se reserva para los casos más severos.^{224 221}

Los estudios CRYO-ROP⁶⁰ y ETROP⁵⁹ aportaron grandes avances al conocimiento del tratamiento de la ROP y sirvieron de marco para las guías de tratamiento actuales de la ROP en países de todo el mundo.

En 2013 el "Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España", que estableció diversos criterios de tratamiento generales, y específicos para cada tipo de tratamiento. De este modo, se recomienda realizar tratamiento en aquellos recién nacidos que presenten:

- Enfermedad umbral
- Enfermedad pre-umbral, ROP tipo 1:
 - Cualquier estadio en zona I

- Estadio 3 sin enfermedad plus en zona I
- Estadios 2 y 3 con enfermedad plus en zona II²²⁴

Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad son:

2.10.1. Fotocoagulación con láser diodo

Es considerado el tratamiento de elección y debe ser aplicado como máximo en las 48-72 horas posteriores al diagnóstico. La aplicación del láser en la retina avascular cesa el estímulo isquémico retiniano de producción de VEGF, dando lugar a una disminución de sus niveles y una remodelación vascular, con regresión de la enfermedad plus y su tortuosidad y vasodilatación características, que se aprecian desde la primera semana post tratamiento.^{225 226}

Su aplicación se realiza en el quirófano o en la misma Unidad Neonatal (a elección del centro), bajo anestesia tópica con o sin sedación o anestesia general (en función de las características clínicas del paciente) y midriasis farmacológica con bloqueadores parasimpáticos (tropicamida al 1% o ciclopentolato al 0,5 ó 1%) con simpaticomiméticos (fenilefrina al 2,5 ó 1%).

La fotocoagulación con láser diodo puede ser aplicada mediante oftalmoscopia indirecta o de forma transescleral con una sonda de retinopexia. La energía inicial empleada es de aproximadamente 350 mW, con tiempo de aplicación de 200 ms. Las zonas a tratar serán los 360º de retina avascular en una única sesión, pudiendo evitar la fotocoagulación en los meridianos de las III y las IX horas.²²⁴

El tratamiento con láser diodo presenta numerosas ventajas frente al tratamiento clásico mediante crioterapia, ya que el láser aporta un mejor acceso a la retina posterior, requiere con menos frecuencia de anestesia general (con las

consecuencias sistémicas que ello conlleva), genera una menor reacción inflamatoria y disminuye la tasa de complicaciones sistémicas. Por otro lado, el láser muestra una menor frecuencia de complicaciones como el sangrado vítreo, cataratas, efusión coroidea e hipotensión.²²⁷

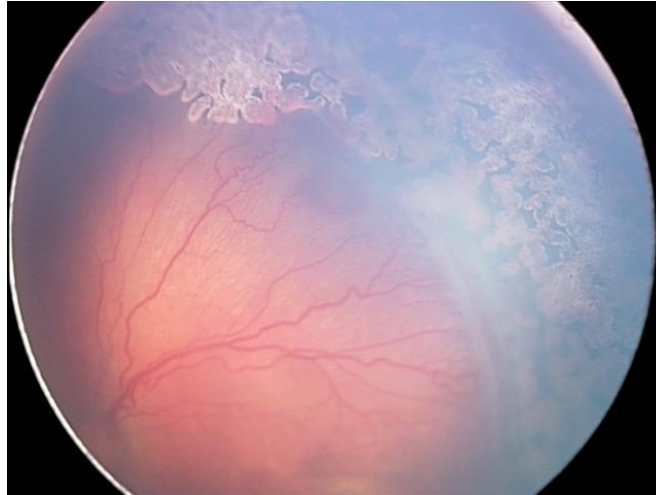


Figura 13. Impactos de láser en periferia temporal retiniana. Imagen cedida por Dr. Peralta Calvo.

2.10.2. Crioterapia

Esta técnica es cada vez menos empleada, ya que ha sido sustituida en gran parte por la vitrectomía y el láser diodo. En la actualidad sólo se recomienda su uso en los siguientes casos:

- Opacidad importante o mala midriasis que imposibilite una correcta visualización para la aplicación de láser
- Coadyuvante del tratamiento láser o vitrectomía en casos severos con persistencia de zonas con neovascularización
- Casos que precisen tratamiento urgente por ROP agresiva y no se disponga de láser en el momento

Este tratamiento debe ser realizado en el quirófano mediante anestesia general, ya que es doloroso y puede provocar fluctuaciones en la estabilidad cardiorrespiratoria. Se recomienda realizar control oftalmoscópico de la coagulación, así como evitar aplicaciones muy anteriores por riesgo de *ptisis bulbi*. A menudo se emplean antiinflamatorios generales o tópicos intra y postoperatorios para minimizar la reacción inflamatoria generada por la crioterapia. Esta técnica no se encuentra exenta de complicaciones como, hemorragia vítrea, desgarros conjuntivales, cataratas o hipotonía, por lo que se recomienda realizar una revisión de control a las 24-48 horas.

224

2.10.3. Vitrectomía

En los casos de fracaso del tratamiento láser o progresión a estadio 4, en el que se presenta el desprendimiento de retina, se realizará en función del estado clínico:

- Cerclaje escleral y/o vitrectomía con preservación del cristalino
- Vitrectomía asociada a lensectomía
- Vitrectomía a cielo abierto ²²⁴

Dentro de estas tres posibilidades la más empleada es la vitrectomía con preservación del cristalino, ya que se diversos estudios demostraron que la adición de cerclaje escleral no aportaba ningún beneficio al pronóstico de la ROP en estadio 4.²²⁸

²²⁹ La implantación de cerclaje escleral queda en la práctica clínica habitualmente reservada para la ROP en estadios 5. ^{229 230}

2.10.4. Inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF

El tratamiento precoz intravítreo con fármacos anti-VEGF se emplea en numerosos casos, de forma aislada o coadyuvante con el láser, en función de la

severidad del cuadro. Estos fármacos focalizan su acción en una de las dianas de la patogenia de la ROP, el VEGF. Su empleo terapéutico es cada vez más frecuente en la práctica clínica en los casos de ROP en estadio 3+. Sin embargo, hasta el momento, el Protocolo de tratamiento de la retinopatía del prematuro en España, sólo establece la recomendación de su uso en:

- ROP tratada con láser en los 360º que aún presenta riesgo de progresión en ausencia de membranas fibrosas
- ROP en la que no es posible realizar el tratamiento con láser como primera opción por opacidad de medios o mala visualización por mala midriasis
- Vitrectomías, de forma coadyuvante.

El tratamiento debe ser aplicado en el quirófano o en una sala estéril destinada solamente a este uso, bajo sedación anestésica o anestesia general, con anestesia tópica. Las inyecciones son aplicadas en el cuadrante temporal inferior (o nasal inferior si no es posible) a 2-3 mm del limbo esclerocorneal.²²⁴

Las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF, anteriormente empleadas sólo en patología retiniana del adulto, comenzaron a emplearse para el tratamiento de la ROP a partir del ensayo clínico BEAT-ROP. En su estudio publicado en 2011²⁰⁹, se valoró el efecto de una inyección única de bevacizumab intravítreo (0.626 mg en 0.025 mL) en recién nacidos con ROP en estadio 3+ en zona I, frente a la aplicación de láser diodo, demostrando una mayor tasa de recurrencia de la ROP en los tratados con bevacizumab. También demostró retrasar la aparición de recurrencias en estadio 3+ en zona II. Más tarde, entre 2015 y 2017, el estudio RAINBOW demostró la eficacia de una única inyección de ranibizumab 0.1 mg y 0.2 mg, con un 75% y un 80% de éxito,

respectivamente, en la regresión de ROP.²¹² Sin embargo, no existe consenso en las guías entre el mejor agente anti-VEGF intravítreo ni la dosificación más adecuada para su administración. También se plantean algunas dudas sobre el posible efecto sistémico de estos fármacos en el contexto del desarrollo vascular de otros órganos como los pulmones.²²¹ Más tarde, en su estudio publicado en 2018, se valoró la evolución de una cohorte del estudio a los 2 años, no se hallaron efectos secundarios por bevacizumab en ninguno de los sujetos, ni se hallaron diferencias significativas en los criterios de valoración médicos y de neurodesarrollo analizados: recurrencia de ROP, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal espontánea, displasia broncopulmonar, sepsis o meningitis. Sin embargo, se evidenció una menor duración de la estancia hospitalaria en el grupo tratado con bevacizumab con respecto al tratado con láser.²¹¹ Tampoco con ranibizumab, en el contexto del ensayo RAINBOW, se encontraron diferencias en las tasas de exitus ni complicaciones sistémicas entre los recién nacidos tratados con ranibizumab versus los tratados con láser.²¹²

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3. Justificación y Objetivos

La ROP es un proceso patológico con dos importantes características: por una parte, se genera de forma rápida, y por otra, es limitada en el tiempo, ya que el desarrollo vascular de la retina suele completarse en torno a la semana 40 de gestación.³⁸

En la patogénesis de la ROP, la vascularización es un complejo proceso en el que participan diversos factores: neurales, vasculares y ambientales, junto con el estado de madurez e inmunitario del recién nacido.⁴⁶ La velocidad a la que acontece el desarrollo vascular retiniano va a depender, a su vez, de factores genéticos y ambientales, que pueden ser modificados.^{163 231} Por otra parte, la vascularización de la retina depende de otros factores conocidos como son: la hiperoxia, la inmadurez fetal, los niveles de VEGF e IGF-1 en sangre y la presencia de citoquinas en el humor vítreo.⁵¹ En la vascularización normal de la retina, y en estadios poco avanzados de ROP, observamos que el crecimiento vascular es mayor que en estadios avanzados de la enfermedad, ya que son necesarias pocas semanas para completar la vascularización.^{232 231} Los diversos protocolos de exploración y seguimiento de la ROP tienen entre sus objetivos detectar y controlar la enfermedad en sus distintos estadios hasta alcanzar la vascularización retiniana completa o la regresión de la ROP. Estas pautas nos permiten realizar un abordaje terapéutico precoz de la enfermedad de los casos susceptibles de tratamiento, evitando el desarrollo de estadios avanzados de ROP y el desarrollo de complicaciones severas, como el desprendimiento de retina.^{38 94}

En aproximadamente el 93-95% de los recién nacidos prematuros, la retina acaba alcanzando la vascularización completa.^{26 34 35} La aparición de nuevas

herramientas diagnósticas para la exploración retiniana en los recién nacidos prematuros, ha permitido detectar precozmente la presencia de respuestas vasculares anómalas, con formación de neovasos, áreas de isquemia y retraso vascular, así como monitorizar sus cambios en el tiempo.^{233 234} En estadios leves de ROP existe un retraso en el crecimiento vascular normal. Sin embargo, en los estadios avanzados, este retraso es mayor, observándose ausencia de vasos en la periferia retiniana y patrones vasculares anómalos, como las comunicaciones arteriovenosas, o las proliferaciones vasculares vitreoretinianas. La vascularización completa de la periferia de la retina dependerá de la velocidad del avance vascular y de las semanas necesarias hasta completarla.^{231 232}

Con estos antecedentes recogidos de la literatura, y de la propia experiencia de nuestro Grupo de Investigación en esta línea, iniciamos este proyecto de Tesis Doctoral, en el que se exponen tres trabajos de investigación, para estudiar la implicación que tienen la ganancia de peso postnatal durante las primeras 4 semanas de vida y el área avascular de la retina en la primera exploración, en los recién nacidos prematuros con riesgo de ROP grave candidatos a recibir tratamiento.

Los objetivos específicos de este proyecto de Tesis Doctoral son los siguientes:

- 3.1.** Evaluar el efecto que tiene la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida sobre la ROP candidata a tratamiento
- 3.2.** Evaluar el posible efecto protector de la alta ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida sobre la ROP grave que precisa tratamiento
- 3.3.** Determinar los principales factores de riesgo implicados en la ROP grave que precisa tratamiento

- 3.4.** Evaluar la validez de uno de los algoritmos de *screening* más empleados, que incluye entre sus ítems la ganancia de peso postnatal, el algoritmo WINROP, sobre una cohorte de recién nacidos prematuros en España.
- 3.5.** Desarrollar un sistema de cálculo del riesgo de ROP grave que precisa tratamiento, basada en los principales factores de riesgo de ROP, accesible y de fácil aplicación durante la práctica clínica.

PUBLICACIONES

4. Publicaciones

El orden cronológico de los trabajos de investigación que se han podido finalizar y publicar es el siguiente:

- En primer lugar, se estudió el papel de los principales factores de riesgo de ROP, en especial de la ganancia de peso postnatal durante las primeras 4 semanas de vida.
- Al observar que la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida fue uno de los principales factores modificables de riesgo de ROP, se decidió investigar el papel de uno de los algoritmos de *screening* y estimación de riesgo de ROP más extendidos, que incluyen dicho factor en su algoritmo.
- Dadas las cifras de validez del algoritmo WINROP halladas, y que el 70% de los casos de ROP se detectan en la primera exploración del recién nacido,³⁴ se decidió elaborar una herramienta de cálculo del riesgo de ROP grave candidata a tratamiento, de precoz y fácil aplicación en la clínica, basada en dos de los principales factores de riesgo de ROP, ya presentes desde la primera exploración del recién nacido: el área avascular de la retina (como factor no modificable) y el tiempo de ventilación mecánica (como principal factor modificable).

El tamaño muestral empleado sufrió ligeras variaciones entre los diferentes proyectos, pese a tratarse del mismo ámbito de exploración (excepto en el caso de la muestra de neonatos de otra provincia en el caso del proyecto multicéntrico), en función de los años de estudio recogidos y los criterios de inclusión y exclusión específicos de cada proyecto.

A continuación, se exponen los diferentes trabajos de investigación realizados.

Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro ²³⁵

Chaves-Samaniego MJ, Chaves-Samaniego MC, Muñoz Hoyos A, García Serrano JL.
Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro. An Pediatr. 2020:S1695-4033(20)30222-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.05.022.

ANALES DE PEDIATRIA

ISSN: 1695-4033
eISSN: 1696-4608
EDICIONES DOYMA S A
TRAV DE GRACIA 17-21, 08021 BARCELONA, SPAIN
[SPAIN](#)

[Go to Journal Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#) [Printable Version](#)

TITLES
ISO: An. Pediatr.
JCR Abbrev: AN PEDIATR

CATEGORIES
PEDIATRICS -- SCIE

LANGUAGES
Multi-Language

PUBLICATION FREQUENCY
12 issues/year

Journal Impact Factor Calculation

$$\text{2019 Journal Impact Factor} = \frac{214}{163} = 1.313$$

4.1. Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro - New evidence on the protector effect of weight gain in retinopathy of prematurity²³⁵

Los resultados de este proyecto fueron publicados en la revista Anales de Pediatría (Aceptación: 25 de mayo de 2020. Publicación online: 26 de julio de 2020. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.05.022). Journal Citation Report (JCR) Impact Factor 2019: 1.313.

4.1.1. Abstract

Introducción: La retinopatía del prematuro (ROP) se caracteriza por el desarrollo vascular insuficiente en la retina que, en los casos severos precisa tratamiento precoz para evitar secuelas visuales. Es actualmente la segunda causa mundial de ceguera infantil prevenible.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, de casos- controles sobre 233 recién nacidos prematuros explorados entre 1999-2019.

Resultados: La ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas, el peso al nacer, la edad gestacional, la ventilación mecánica, las transfusiones recibidas y la presencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular, mostraron diferencias significativas entre el grupo de ROP no susceptible de tratamiento frente al grupo candidato a tratamiento. La ganancia ponderal media fue 12.75 ± 5.99 g/día en el grupo no susceptible de tratamiento y 9.50 ± 5.45 g/día en el susceptible de tratamiento. El riesgo de ROP candidata a tratamiento se redujo progresivamente con el aumento de ganancia ponderal.

La reducción del riesgo fue de 2.76 - 8.35% en ganancias de 10 g/día, y alcanza el 7.17 - 12.76% en ganancias de 20 g/día.

Conclusiones: El riesgo de presentar ROP severa candidata a tratamiento disminuye con el aumento de la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas. Esta relación se mantiene en ganancias de peso >14 g/día. Sin embargo, se deben tener en cuenta la edad gestacional y peso al nacer del recién nacido, la duración de la ventilación mecánica y su comorbilidad para la evaluación global del riesgo de ROP que precisa tratamiento.

4.1.2. Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es una patología infantil de alta prevalencia y es actualmente la segunda causa mundial de ceguera infantil prevenible.⁴ La ROP se caracteriza por el retraso en el desarrollo vascular retiniano, y su manifestación "plus", por la tortuosidad y dilatación vascular rápidamente progresivas en el polo posterior. La clasificación internacional de ROP comprende 5 estadios de severidad, que varían desde leves anomalías vasculares periféricas en el estadio 1, la aparición de una línea de demarcación en el estadio 2 y la neovascularización extrarretiniana en el estadio 3, hasta el desprendimiento de retina parcial o total en los estadios 4 y 5.³

La vascularización de la retina se inicia en la semana 16 de gestación y se completa entre las semanas 36-40. El desarrollo de la retinopatía del prematuro (ROP) depende tanto de factores intrínsecos de la enfermedad, como de factores iatrogénicos.³⁸ Algunos de estos factores son: baja edad gestacional, bajo peso al nacimiento, oxigenoterapia, displasia broncopulmonar, sepsis, hemorragia

intraventricular, enterocolitis necrotizante y anemia.^{99 91} La inmadurez del recién nacido valorada por el bajo peso al nacer y la baja edad gestacional, así como la duración prolongada de la ventilación mecánica, son los principales factores de riesgo implicados en la aparición de ROP y el desarrollo de sus estadios avanzados.^{50 236} Otros factores dependientes del desarrollo del recién nacido prematuro, como la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida tras el parto han cobrado cada vez más importancia en los algoritmos de detección precoz de ROP.^{50 201 203}

Los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), implicado en el desarrollo vascular, se encuentran íntimamente relacionados con los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I). De este modo, el déficit prolongado de IGF-1 en el recién nacido prematuro y el escaso aumento de peso postnatal se asocian con mayor riesgo de ROP severa.^{56 99 91 92}

Filho⁹¹ determinó un nivel de corte para la ganancia de peso postnatal de 7,28 gr/día, por debajo del cual se observó un notable aumento del riesgo de ROP. Sin embargo, en los últimos años, debido a la implementación de mejoras en las técnicas de nutrición y ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos (NICU), cada vez nos enfrentamos a una menor incidencia de ganancias de peso postnatales extremadamente bajas, a excepción de los recién nacidos con alta comorbilidad.^{237 113 238} Por ello, surge la necesidad de analizar la influencia de las ganancias de peso medias y altas en la retinopatía del prematuro.

El objetivo de este estudio es analizar el efecto de la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas sobre la ROP susceptible de tratamiento, y evaluar su efecto protector sobre la misma.

4.1.3. Metodología

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía y fue realizado en concordancia con los principios éticos para investigación médica de la Declaración de Helsinki. Todos los datos médicos fueron recopilados de modo anónimo tras la aceptación del consentimiento informado y la autorización expresa de los padres o tutores legales de los participantes en el estudio.

Sujetos de estudio:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de casos-contróles sobre 233 recién nacidos prematuros explorados entre 1999 y 2019 en el Hospital San Cecilio de Granada, España. Un sólo ojo de cada paciente fue incluido en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: (1) recién nacidos con peso al nacer <1500 g o edad gestacional (GA) \leq 32 semanas de gestación, (2) peso al nacer entre 1501-2000 g y GA \geq 32 semanas con aporte de oxígeno >72 horas o curso clínico inestable determinado por el neonatólogo de la NICU (apneas, acidosis neonatal, muerte gemelar, hemorragia intraventricular, ductus persistente, sepsis, enterocolitis necrotizante e intervenciones quirúrgicas intercurrentes) y (3) recién nacidos pretérmino que pudieron ser explorados durante la cuarta semana postnatal, con al menos 3 exploraciones realizadas. Los criterios de exclusión fueron: (1) imposibilidad de exploración durante la cuarta semana

postnatal o de finalización del seguimiento (seguimiento realizado hasta la vascularización retiniana completa, 45 semanas de edad postmenstrual sin enfermedad preumbral, 36 semanas con vascularización en zona III sin signos de ROP, o cuando se observa regresión de ROP con seguridad de no reactivación), (2) opacidad de medios y (3) ganancia de peso por circunstancias no fisiológicas (ejemplo: hidrocefalia).

Exámenes clínicos:

Todos los pacientes fueron explorados por el mismo oftalmólogo especialista en oftalmopediatría durante la cuarta semana postnatal, mediante oftalmoscopia indirecta con indentación, bajo midriasis farmacológica y anestesia tópica, empleando una lente de 20 dioptrías (que aporta un campo de visión aproximado de 8 diámetros de disco, que equivale a 45°). En cada exploración fueron recogidos: el estadio ROP según la Clasificación Internacional de Retinopatía del Prematuro,³ la zona retiniana afecta (I, II, III), la extensión horaria y la presencia de enfermedad preplus y plus. Se realizaron exploraciones cada 2 semanas hasta que la retina estuvo completamente vascularizada, excepto en aquellos casos con enfermedad preplus o plus, o vascularización limitada en zona I o en zona II posterior, o en estadio 3 en cualquier zona. En estos casos la exploración se realizó semanalmente.

La variable ROP que requiere tratamiento, fue descrita como variable dependiente. Como variables independientes se recogieron: peso al nacer (gramos) y edad gestacional (semanas de gestación), estadio ROP³, ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida (medida de forma semanal, y expresada como promedio en gramos/día), duración de la ventilación mecánica

(días), fracción inspirada de oxígeno máxima (FiO₂), presencia/ausencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante, número de transfusiones recibidas y puntaje en el test de Apgar.¹⁵²

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS 25.0, IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp). Se realizó el análisis descriptivo de las variables y se comprobó la normalidad de los datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables fueron comparadas mediante la U de Mann Whitney y la χ^2 de Pearson. El modelo predictivo fue realizado mediante regresión logística binaria entre la variable dependiente (ROP que requiere tratamiento) y la ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida, así como con todas las variables independientes indicadas anteriormente.

4.1.4. Resultados

Análisis descriptivo:

233 recién nacidos prematuros fueron incluidos en el estudio. Se exploraron un total de 688 recién nacidos prematuros, de los que 455 fueron excluidos de acuerdo con los criterios citados anteriormente.

La ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida, el peso al nacer, la edad gestacional, la duración de la ventilación mecánica, el número de transfusiones recibidas, la FiO₂ máxima y la presencia de sepsis, ductus arteriovenoso persistente, hemorragia intraventricular, leucomalacia

periventricular o enterocolitis necrotizante, mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el grupo de ROP que no requirió tratamiento frente al de ROP que sí precisó ser tratado. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en la presencia/ausencia de displasia broncopulmonar ni el puntaje en el test de Apgar entre ambos grupos (**Tablas 1, 2 y 3. Figura 1**).

	Total	ROP tratada		p
		NO	SI	
N	233	193	40	
%	100	82.8	17.2	
Ganancia peso (g/día)	12.19 ± 6.015 (Min 0.10 /Max 39.71)	12.75 ± 5.99 (Min 0.14 /Max 39.71)	9.50 ± 5.45 (Min 0.10 /Max 24.00)	**
Ganancia peso (g/semanas/día)	0.422 ± 0.204 (Min 0.004/Max 1.348)	0.437 ± 0.201 (Min 0.004 / Max 1.348)	0.350 ± 0.209 (Min 0.004 / Max 0.899)	*
Peso al nacer (g)	1096.33 ± 266.90 (Min 537 /Max 1970)	1129.07 ± 256.32 (Min 596 /Max 1970)	938.35 ± 263.45 (Min 537 /Max 1546)	***
Edad gestacional (semanas)	28.82 ± 1.98 (Min 24 /Max 34)	29.11 ± 1.87 (Min 24 /Max 34)	27.43 ± 1.91 (Min 24.70 /Max 31.15)	***
Días ventilación mecánica	9.40 ± 13.61 (Min 0 /Max 100)	6.73 ± 8.62 (Min 0 /Max 43)	22.41 ± 23.07 (Min 0 /Max 100)	***
Número de transfusiones	0.64 ± 0.67 (Min 0 /Max 5)	0.58 ± 0.60 (Min 0 /Max 4)	0.95 ± 0.90 (Min 0 /Max 5)	*
FiO₂ máxima (%)	32.58 ± 16.64 (Min 21 / Max 100)	42.00 ± 20.96 (Min 21 / Max 100)	31.09 ± 16.22 (Min 21 / Max 100)	*

Tabla 1. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de estudio.

Media y desviación estándar, mínimo (Min) y máximo (Max) y diferencia de medias (U de Mann

Whitney). La ganancia de peso se muestra en g/día, y ajustada por la edad gestacional, g/semana/día.

	Total	ROP tratada		p
		NO	SI	
N	233	193	40	
%	100	82.8	17.2	
Sepsis	39.9%	35.23%	62.5%	**
Ductus arteriovenoso	20.6%	15.79%	44.74%	***
Displasia broncopulmonar	79.8%	78.12%	87.5%	†
Hemorragia intraventricular	14.0%	10.5%	31.6%	**
Leucomalacia periventricular	24.1%	19.5%	47.4%	***
Enterocolitis necrotizante	23.6%	18.7%	47.5%	***

Tabla 2. Estudio descriptivo de las variables cualitativas dicotómicas de estudio. Porcentajes (%) y diferencia de porcentajes (χ^2 de Pearson).

Estadio	No ROP	ROP 1	ROP 2	ROP 3	ROP 4	ROP 5	Mín	Máx	p
ROP	129	36	18	49	1	0	0	4	**
[N (%)]	(55.4%)	(15.5%)	(7.7%)	(21.0%)	(0.4%)	(0%)			
Apgar 1	0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	Mín	Máx	
minuto	5 (2.1%)	25	46	56	66	35	0	10	*
[N (%)]		(10.7%)	(19.7%)	(24.0%)	(28.3%)	(15.0%)			
Apgar 5	0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	Mín	Max	
minutos	0	3	11	30	63	126	1	10	*
[N (%)]	(0%)	(1.3%)	(4.7%)	(12.9%)	(27.0%)	(54.1%)			

Tabla 3. Estudio descriptivo del estadio ROP y el puntaje en el test de Apgar. Análisis de la diferencia de distribución (U de Mann Whitney)

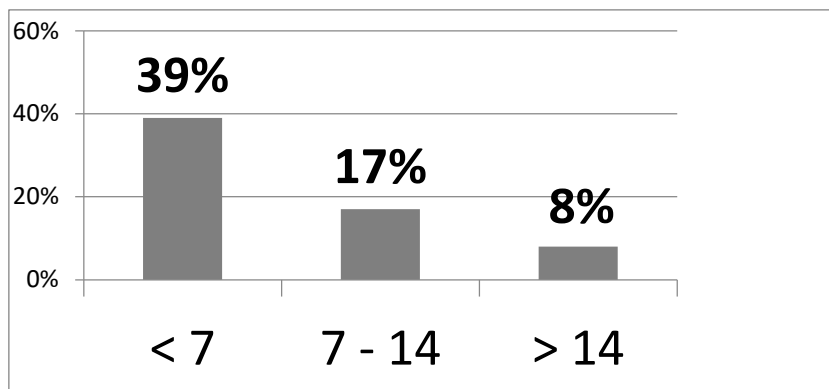


Figura 1. Porcentaje de casos de ROP que precisaron tratamiento en los diferentes estratos de ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida.

La ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas simple y ajustada, mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en una sub cohorte del estudio que excluye a los neonatos de < 1000 g de peso al nacimiento (**Tabla 4**).

Variable	Total	ROP no tratada	ROP tratada	p
Ganancia peso (g/día)	12.53 ± 6.31 (Min 0.14 / Max 39.71)	12.947 ± 6.388 (Min 0.14 / Max 39.71)	8.275 ± 3.230 (Min 4.38 / Max 13.46)	0.003
Ganancia peso ajustada por edad gestacional (g/semana/día)	0.424 ± 0.213 (Min 0.004 / Max 1.348)	0.438 ± 0.216 (Min 0.004/Max 1.348)	0.284 ± 0.115 (Min 0.145 / 0.491)	0.004
Ganancia peso ajustada por peso al nacer (g/kg/día)	0.010 ± 0.006 (Min 0.0001 / Max 0.037)	0.011 ± 0.006 (Min 0.001/Max 0.037)	0.007 ± 0.003 (Min 0.003 / Max 0.013)	0.007
Ganancia peso ajustada por edad gestacional y peso al nacer (g/kg/semana/día)	0.306 ± 0.166 (Min 0.003 /Max 1.095)	0.3168 ± 0.168 (Min 0.003/Max 1.095)	0.200 ± 0.087 (Min 0.085 / Max 0.356)	0.005

Tabla 4. *Análisis de la diferencia de medias en una sub-cohorte que excluye a los recién nacidos de <1000 g al nacimiento. Media y desviación estándar, mínimo (Min) y máximo (Max), diferencia de medias (U de Mann Whitney)*

Análisis del efecto protector de la ganancia de peso postnatal sobre la necesidad de tratamiento en la ROP

Tras el análisis bivalente de la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida ajustada con las diferentes variables de estudio, la ganancia de peso mantuvo sus diferencias entre el grupo de ROP tratada y no tratada, sin mostrar efectos de confusión por el resto de variables ($p < 0.05$). La odds ratio (OR) de la ganancia de peso no ajustada por el resto de variables [OR ganancia de peso no ajustada: 0.830 (IC95%: 0.831 - 0.960), p : 0.002] no perdió potencia al ajustar por peso al nacer [OR ganancia de peso ajustada por peso al nacer: 0.879 (IC 95%: 0.811 - 0.952), p : 0.002].

En la regresión logística global (que incluyó todas las variables independientes con $p < 0.2$ en el análisis bivalente), se halló que el riesgo de presentar ROP susceptible de tratamiento fue indirectamente proporcional a la ganancia de peso del recién nacido prematuro en las primeras 4 semanas de vida. Se observó que el 62.8% (R^2 Nagelkerke: 62.8%, $p < 0.001$) de las variaciones en el desarrollo de ROP que precisa o no recibir tratamiento se explicaron por las variables de estudio: edad gestacional, peso al nacer, duración de la ventilación mecánica, número de transfusiones recibidas, FiO2 máxima, presencia/ausencia de ductus arteriovenoso, sepsis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y

enterocolitis, y puntaje del test de Apgar. La OR de la ganancia de peso en el modelo de regresión logística global fue 0.797 [IC 95%: 0.684 - 0.929), p = 0.004].

En cuanto al papel de los factores de riesgo evitables en el modelo global, con tan sólo con la ganancia ponderal en las primeras 4 semanas (p = 0.004) y la duración de la ventilación mecánica (p = 0.043) se logró explicar el 26.9% de las variaciones en la severidad de ROP que condiciona la necesidad de recibir o no tratamiento (R² Nagelkerke: 26.9%, p < 0.001).

De este modo, la ecuación de probabilidad de desarrollo de ROP que requiere tratamiento en función de la ganancia de peso es:

$$\text{Prob} = 1 / (1 + e^{-[-1.596 + (-0.078 \cdot \text{g/día})]})$$

La probabilidad de presentar ROP que requiere tratamiento, en función de la ganancia de peso postnatal (g/día) en las primeras 4 semanas de vida, suponiendo que el resto de las variables independientes permanecieran constantes, fue de entre el 16.85% y el 11.26% en ganancias ponderales menores de 7 g/día, entre el 10.51% y el 6.85% en ganancias entre 7-14 g/día y continuó disminuyendo progresivamente a partir de los 14 g/día.

La reducción del riesgo de presentar ROP candidata a tratamiento fue de hasta el 8.35% en el caso de ganancias postnatales de 10 g/día, y hasta del 12.76% en ganancias de 20 g/día. (**Tabla 5**)

g/día	7	8	9	10	11	12	13
Reducción	0.75 -	1.46 -	2.13 -	2.76 -	3.35 -	3.90 -	4.41 -
probabilidad	6.34%	7.05%	7.72%	8.35%	8.94%	9.49%	10%
g/día	14	15	16	17	18	19	20
Reducción	4.89 -	5.34 -	5.76 -	6.15 -	6.52 -	6.86 -	7.17 -
probabilidad	10.48%	10.93%	11.35%	11.74%	12.11%	12.45%	12.76%

Tabla 5. Reducción de la probabilidad de ROP severa candidata a recibir tratamiento, en función de la ganancia de peso postnatal (g/día) en las primeras 4 semanas de vida. Reducción del riesgo suponiendo que el resto de los factores independientes permanecieran constantes. $p < 0.005$.

4.1.5. Discusión

Entre las variables independientes analizadas, destacaron con mayor fuerza de significación estadística los factores descritos clásicamente en numerosos estudios previos como factores de riesgo de ROP: peso al nacer, edad gestacional, tiempo de duración de la ventilación mecánica y comorbilidad del recién nacido prematuro.^{50 130 239}

El peso al nacer y la edad gestacional son dos características imprescindibles que reflejan el grado inmadurez del recién nacido prematuro²⁴⁰ y, por tanto, la severidad en el déficit de desarrollo vascular retiniano. Principalmente, la edad gestacional es la que será indicadora del tiempo de desarrollo vascular que ha faltado para el desarrollo retiniano completo. A mayor área a vascular de la retina, mayor será la velocidad de desarrollo vascular requerida para alcanzar la vascularización completa.^{231 232} La supresión de los factores de crecimiento, por la fase hiperóxica y la pérdida de los aportes placentarios tras el parto, provoca un retraso en el desarrollo vascular retiniano que más tarde, debido al aumento de la actividad metabólica en la retina poco

vascularizada, se traducirá en hipoxia retiniana, que estimula la secreción de factores de crecimiento proliferativos, como el VEGF. Este hecho, da lugar a una proliferación vascular descontrolada, responsable de los estadios más severos de la enfermedad.²³¹

Al igual que en numerosos algoritmos de screening descritos en la literatura,^{202 241} entre los que destaca WINROP,⁹⁹ la unidad de medida empleada para la ganancia de peso postnatal fue g/día y no g/kg/día. En la literatura, el bajo peso al nacer se ha relacionado con factores gestacionales y de comorbilidad,^{242 243 244} como ocurre en el concepto de neonato pequeño para su edad gestacional (PEG), en el que se considera el tamaño del neonato, adaptado a la edad gestacional. En la patogenia del PEG y del crecimiento intrauterino retardado (CIR) se debe considerar el retraso en el crecimiento fetal provocado por causas maternas, placentarias y fetales y por la priorización (mediada por el IGF-1) del desarrollo de órganos vitales, como los del sistema nervioso,²⁴³⁵⁶ La IGF-1 y su efecto permisivo sobre el VEGF son dos de los puntos de mayor relevancia en la fisiopatología de la ROP.⁴⁷⁴⁸ Así, en los recién nacidos de <28 semanas, los niveles de IGF-1 son muy inferiores a los del recién nacido a término (principalmente por la privación temprana del aporte placentario).²⁴⁵ Hellström et al. describieron que el efecto de los bajos niveles de IGF-1 sobre la ROP es al menos tan fuerte como el de la edad gestacional.²⁴⁶ Los niveles de IGF-1, que fueron empleados en algoritmos de screening como WINROP,²⁴⁷ posteriormente pasaron a ser sustituidos por la ganancia de peso (g/día), dada la correlación directa y estrecha entre ambos niveles.^{198 199}

Dada la importancia de la nutrición intrauterina en la ganancia de peso durante el período neonatal y la menor ganancia de peso, peor crecimiento intrauterino, peor estado nutricional a las 36 semanas postmenstruales y retraso en el desarrollo, observados en el recién nacidos de ≤ 30 semanas de gestación,^{242 243 244} la ganancia de peso (g/día) siempre debe ser considerada de forma conjunta con la edad gestacional, el peso al nacer y la comorbilidad del recién nacido prematuro. Su efecto fue estudiado adicionalmente en función de la edad gestacional, y excluyendo a los neonatos con < 1000 g al nacimiento.²⁴⁸

A los factores intrínsecos del recién nacido prematuro, debemos añadir los factores yatrogénicos derivados de los tratamientos precisos por su inmadurez o su comorbilidad. El factor de riesgo de mayor protagonismo en los últimos años es la duración del tiempo de ventilación mecánica del recién nacido. Entre los años 2009 y 2012, los ensayos clínicos BOOST II¹⁹², SUPPORT⁸² y ELGAN²⁴⁹, entre otros, demostraron el incremento del riesgo de ROP severa tras la exposición a altas cifras de saturación de oxígeno durante las primeras semanas de vida.²³⁶

Las mejoras en el tratamiento de las patologías concomitantes de los recién nacidos, así como las medidas de implementación de la terapia con oxígeno y el control estrecho del aporte nutricional, máxime en los casos de la lactancia materna precoz, han hecho que cada vez encontremos en la práctica clínica habitual ganancias ponderales mayores.^{113 238} Si bien el impacto negativo de la ganancia de peso más notable se observa en las ganancias de peso extremadamente bajas <7 g/día, en los niveles de ganancia ponderal medios, entre 7 y 14 g/día y aún más en las ganancias >14 g/día, se continúa observando

una relación estrecha indirectamente proporcional a la severidad de la ROP. El 75% de los casos con ganancia de peso < 7 g/día en este estudio correspondieron a prematuros con <31 SG, nacidos de parto múltiple, o con patologías asociadas. En el estudio se detectó un recién nacido con una ganancia ponderal extremadamente alta (40.1 g/día) en el contexto de hidrocefalia, por lo que fue excluido del estudio. La ganancia de peso mínima en la muestra, de 0.10 g/día, fue hallada en 3 recién nacidos de 24, y 27 SG, un nacido de parto simple, y dos de parto múltiple, con abundante comorbilidad, y 753, 900 y 820 g de peso al nacimiento, respectivamente.

Entre los factores de comorbilidad hallados en la muestra de estudio destacó, la displasia broncopulmonar, descrita por Bancalari en 1979, (37) y presente en el 79.8% de los recién nacidos prematuros de la muestra.

Además de los factores intrínsecos y extrínsecos anteriormente citados, Flynn et al. propuso la existencia de un componente de heredabilidad de ROP,(38) que ha sido manifestada en diferentes grupos étnicos, (39) y en los nacidos de parto múltiple. ⁵⁶

El estudio presenta algunas debilidades y limitaciones, como su propio carácter retrospectivo y la exposición a diferentes protocolos de oxigenoterapia entre los años anteriores y posteriores a 2009-2012. Debemos destacar que en el año 2009, se realizaron cambios relevantes en los protocolos de cuidado de los neonatos prematuros, como la incorporación de protocolos de administración de oxígeno y el programa Oxygen With Love (OWL) ²³⁶ en el centro y el incremento de la atención en la ganancia de peso durante el periodo neonatal.¹⁹⁸ Los niveles de FiO₂ en la muestra total se recogen en el manuscrito,

sin embargo, no se dispone de análisis de los datos de la incorporación de técnicas de ventilación no invasiva, ni de las cifras de saturación de la hemoglobina durante el periodo previo y posterior a 2009. Por otro lado, la monitorización y recogida de los aportes nutricionales, así como del tipo de lactancia de cada recién nacido, no fue llevada a cabo de manera uniforme, que permitiera su análisis en este estudio. En cuanto a la recogida de las imágenes, esta fue realizada mediante un sistema de vídeo acoplado al oftalmoscopio binocular,²⁵¹ que permite el almacenaje de las exploraciones realizadas y su reevaluación posterior, pero su resolución fue insuficiente para extraer imágenes estáticas de calidad que permitieran la medición objetiva del avance vascular en cada exploración del neonato, como permite RetCam®.

4.1.6. Conclusiones

La ganancia de peso postnatal en las primeras 4 semanas de vida del recién nacido prematuro muestra una correlación inversa con la probabilidad de presentar ROP severa que requiere tratamiento. Esta relación estrecha entre ganancia de peso y ROP susceptible de tratamiento es importante no sólo en las ganancias ponderales bajas, sino que el riesgo de ROP susceptible de tratamiento continúa decreciendo a medida que aumenta la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida. Esta probabilidad de riesgo de ROP severa ayuda a orientar al clínico en la práctica clínica y adaptar la frecuencia de los seguimientos al nivel de riesgo, pero no debe ser considerada de forma individual. A dicha probabilidad de riesgo debe añadirse aquella asociada a los factores de inmadurez del recién nacido: edad gestacional y peso al nacer, así como sus

factores yatrogénicos, destacando la duración de la terapia con ventilación mecánica, y la comorbilidad del recién nacido prematuro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting retinopathy of prematurity.²⁵²

Chaves-Samaniego MJ, Gómez Cabrera C, Chaves-Samaniego MC, Escudero Gómez J, García Campos JM, Muñoz Hoyos A, García Serrano JL. Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting retinopathy of prematurity. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(8):1302-1306. doi: 10.1080/14767058.2018.1517325.

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

ISSN: 1476-7058
eISSN: 1476-4954
TAYLOR & FRANCIS LTD
2-4 PARK SQUARE, MILTON PARK, ABINGDON OX14 4RN, OXON, ENGLAND
ENGLAND

[Go to Journal Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#) [Printable Version](#)

TITLES

ISO: J. Matern.-Fetal Neonatal Med.
JCR Abbrev: J MATERN-FETAL NEO M

CATEGORIES

OBSTETRICS & GYNECOLOGY -- SCIE

LANGUAGES

English

PUBLICATION FREQUENCY

24 issues/year

Journal Impact Factor Calculation

$$\text{2019 Journal Impact Factor} = \frac{1,813}{1,044} = 1.737$$

4.2. Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting retinopathy of prematurity.²⁵²

Los resultados de este proyecto fueron publicados en The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (Aceptación: 26 de agosto de 2018. Publicación online: 19 de septiembre de 2018. DOI: 10.1080/14767058.2018.1517325). Journal Citation Report (JCR) Impact Factor 2019: 1.737.

4.2.1. Abstract

Purpose: To assess the validity of the online WINROP algorithm in two Spanish populations of premature infants.

Materials and methods: The study population consisted of 502 premature infants born in the San Cecilio University Hospital of Granada and the Regional University Hospital of Málaga in the years 2000–2015. The WINROP algorithm was used to determine an alarm threshold for retinopathy of prematurity (ROP). The results were compared with those obtained from serial examinations of premature infants.

Results: The global WINROP algorithm showed a sensitivity of 62%, specificity of 74%, positive predictive value (PPV) of 59%, and negative predictive value (NPV) of 77%. This algorithm showed a greater sensitivity (76%) to identify severe ROP.

Conclusions: The WINROP screening algorithm in this study showed moderate sensitivity, so many ROP cases amenable to treatment were not detected. Other criteria should be added to the algorithm to increase the sensitivity.

Keywords: Algorithm; early detection; screening; validity; WINROP.

4.2.2. Introduction

Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the most prevalent childhood conditions, being the second leading cause of preventable childhood blindness worldwide.^{4 253} To control this disease, numerous medical examinations are performed by specialists. Despite the prior administration of topical anesthetic or oral sucrose during the examination, the technique is potentially stressful for newborns. During the examination, most infants experience changes in pulse and oxygen saturation, indicating anguish and discomfort.²⁵⁴

The WINROP algorithm is an online monitoring system developed by Hellström et al.¹⁹⁸ for early detection of premature infants at risk of severe ROP, avoiding unnecessary examinations in the infants who are not at risk. Initially, this algorithm was based on gestational age and serum level of insulin-like growth factor 1 (IGF1),⁹⁴ which were later replaced by weekly weight gain. This algorithm showed a sensitivity of 100% to predict cases of severe ROP and a specificity of 83%.^{198 199}

The aim of this study is to assess the validity of the WINROP algorithm in two Spanish populations of premature infants.

4.2.3. Methods

Study participants

This study was approved by the Ethics Committee of the San Cecilio University Hospital and the Ethics Committee of the Regional University Hospital of Málaga and met their quality criteria.

A retrospective collection data of 635 Caucasian premature infants born at the San Cecilio University Hospital of Granada and the Regional University Hospital of Málaga in the years 2000–2015 was performed.

The inclusion criteria were based on the ROP screening program in Spain,³⁸ according to which newborns at <32 weeks of gestation or weighing ≤1500 g are examined. We also included those born at ≤32 weeks of gestation who weighed between 1501 and 2000 g and who were on oxygen supply for more than 72 hours or had an unstable clinical course according to the neonatologist. Those infants whose follow-up could not be completed because of death, transfer to another center, or pathological fluid retention were excluded from the study (Figure 1).

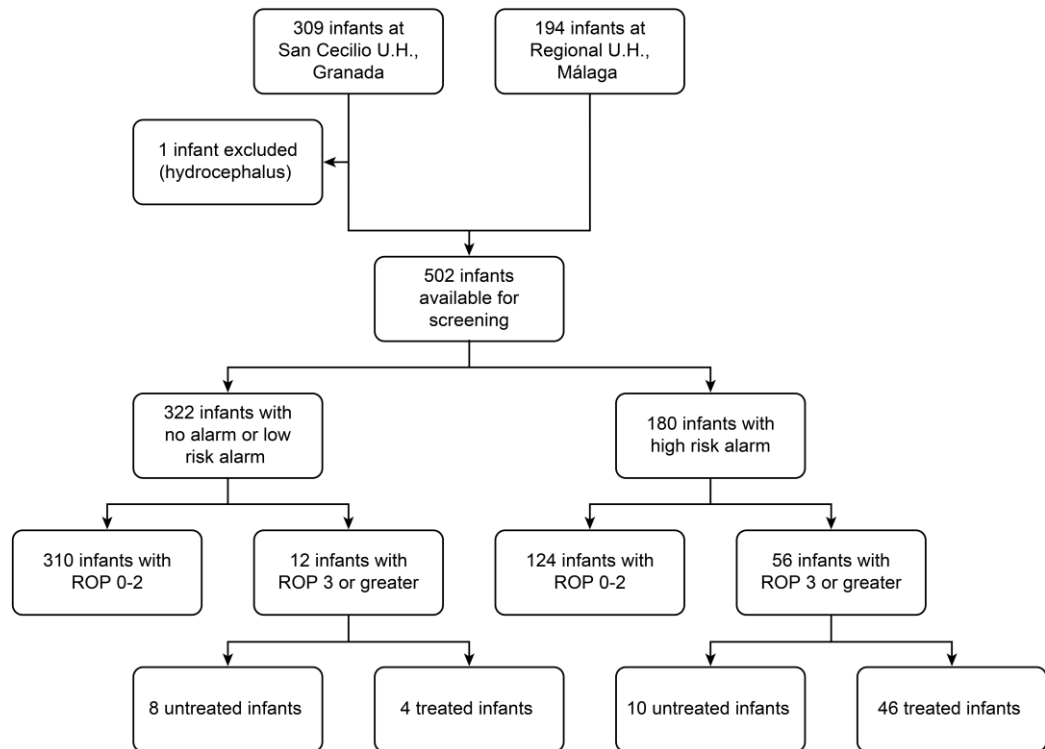


Figure 1. Flow diagram of the study sample and the results obtained with the WINROP algorithm.

Measurements

ROP stage: weekly examination by two experienced pediatric ophthalmologists with a binocular ophthalmoscope, 20-dioptre lens, and scleral indentation, under pharmacological mydriasis with 0.5% cyclopentolate and topical anesthesia with oxybuprocaine. Birth weight: recorded in grams (g) by a pediatrician in the infant's medical record at birth. Weekly weight gain: recorded in g per day (g/d) weekly in the medical record. Gestational age (GA) recorded in weeks of gestation at birth.

All data regarding the findings during routine examinations of preterm newborns, including diagnosis, clinical development, treatments applied, weight and weekly weight gain, among others, were collected anonymously in our database.

Statistical analysis

Data from clinical records were collected retrospectively and anonymously, including the weekly postnatal weight gain of all newborn infants examined in this period who met the inclusion and exclusion criteria specified above. Data collection and analysis were performed after the subjects' medical discharge, meaning that the results observed did not interfere with the medical approach.

For the retrospective analysis of ROP risk, the WINROP algorithm platform was used, which is available online (www.winrop.com). The data for each patient were entered individually and anonymously (gestational age, birth weight, birthdate, and a weekly weight measurement in grams), until the point at which

an “alarm” signaling a high risk of developing ROP was activated, week 45 of gestation was reached, discharge from hospital, or the end of ophthalmological follow-up.

The WINROP algorithm provided us with a different alarm level for each individual. The infants were grouped in the following way, based on the results obtained by applying the WINROP algorithm. The first group included infants with “No alarm” and “Low risk of alarm”. The second group included infants with “High risk of alarm”. After the alarm level for the development of ROP was obtained for each individual, one of the eyes of each subject was selected randomly with the statistical program SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Therefore, data corresponding to only one of each individual’s eyes were used in the statistical analysis, to avoid interference derived from intrapersonal variability.

The data on the clinical progress of one of each subject’s eyes (development of ROP, ROP stage, and necessity of treatment, among other factors), collected in the database, were compared with the WINROP algorithm alarm level obtained for each subject, using the SPSS 15.0 program (SPSS Inc). The validity of the algorithm was studied in terms of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values.

4.2.4. Results

A total of 635 premature infants were reported between 2000 and 2015 in the San Cecilio University Hospital of Granada and the Regional University Hospital of Málaga. One hundred and thirty-two subjects were excluded throughout the study due to exitus (six subjects), incomplete medical history (57

subjects), or interruption in follow-up (69 subjects). Subsequently, one subject with hydrocephalus was excluded for nonphysiological weight gain. The demographic characteristics of the study population are shown in Table 1.

ROP stage	n	Gestational Age	Birth Weight
NO ROP	316	30.24±1.80	1298.25±269.34
ROP 1	63	29.30±1.97	1167.84±297.01
ROP 2	65	27.46±2.10	933.81±251.03
ROP 2 + PLUS	2	30.00±1.41	970.00±438.40
ROP 3	20	27.89±2.38	1066.25±332.07
ROP 3 + PLUS	36	26.91±1.98	901.22±283.10
ROP 4	1	27.00	680.00

Table 1. Study cohort's mean gestational age (weeks) and birth weight (g).

In the sample of 502 patients, the WINROP algorithm showed “High risk of alarm” in 62.77% of the infants with ROP (sensitivity: 62.77%; 95% confidence interval (CI): 55.95–69.94%), and it correctly identified 74.84% of the infants without ROP (specificity 74.84%; 95% CI: 69.88–79.80%). In cases in which the WINROP algorithm showed “High risk of alarm”, the probability of having ROP in premature infants was 59.90% (positive predictive value: positive predictive value (PPV) 59.90%; 95% CI: 52.80–67.00%); and in cases of “No alarm” or “Low risk of alarm”, the probability of not having ROP was 77.05% (negative predictive value: negative predictive value (NPV) 77.05%; 95% CI: 72.17–81.93%) (Table 2).

Detecting Severe ROP	95% confidence interval
Sensitivity	76,12% (65,16% - 87,07%)
Specificity	74,84% (69,88% - 79,80%)
PPV	39,23% (30,45% - 48,01%)
NPV	93,63% (90,40% - 96,85%)
Validity index	75,07% (70,59% - 79,54%)
Prevalence	17,59% (13,63% - 21,54%)
Detecting ROP	95% confidence interval
Sensitivity	62,77% (55,59% - 69,94%)
Specificity	74,84% (69,88% - 79,80%)
PPV	59,90% (52,80% - 67,00%)
NPV	77,05% (72,17% - 81,93%)
Validity index	70,32% (66,22% - 74,41%)
Prevalence	37,45% (33,12% - 41,78%)

Table 2. *Validity of the WINROP algorithm detecting severe ROP compared to infants without ROP.*

However, when we assessed the validity of the WINROP algorithm as a method for detecting infants with severe ROP compared with infants without ROP, it had a sensitivity of 76.12% (95% CI: 65.16–87.07%) specificity of 74.84% (95% CI: 69.88–79.80%), PPV of 39.23% (95% CI: 30.23–48.01%), and NPV of 93.63% (95% CI: 90.40–96.85%).

4.2.5. Discussion

The serial ophthalmological examinations necessary for the diagnosis and

control of ROP have been identified by various authors as a stressful process, during which changes in the infant's oxygen saturation and pulse are observed.²⁵⁴
²⁵⁵ The role of postnatal risk factors in the development of ROP has also been the subject of numerous studies, demonstrating that postnatal weight gain is one of the primary factors involved in the process. Similarly, IGF-1 is related to postnatal growth and is of considerable importance in the assessment of ROP risk.^{50 91}.

On the basis of these insights, the WINROP algorithm was designed in 2006 with the aim of predicting the individual risk of developing ROP in newborn infants of less than 32 weeks of gestation. The intention was thereby to optimize the ROP screening process, avoiding unnecessary examinations of low-risk newborn infants. It was the first diagnostic algorithm which incorporated the evaluation of extrauterine factors in ROP assessment, based on the weekly measurement of postnatal weight gain and IGF-1.²⁵⁶ However, in subsequent updates, the algorithm was simplified, eliminating IGF-1 analysis.¹⁹⁸ This algorithm was able to correctly identify 100% of the premature newborn infants who needed treatment for the development of ROP;^{94 198 256} however, numerous factors are involved in the pathophysiology of ROP and should be taken into account.^{256 236}

This algorithm has been validated by numerous authors in other regions of the world (Table 3). The results of validation studies of the WINROP algorithm in different countries were heterogeneous. In contrast to what is generally expected of a screening algorithm, the sensitivity of which should be close to 100%, the sensitivity and specificity figures attained varied between 100 and 83% in the initial study by Hellström et al.¹⁹⁸ and 68.12–83.06%, obtained by Timkovic et al.²⁵⁷

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Chaves-Samaniego et al. (Spain)	76%	74%	39%	93%
Wu et al. ²⁵³ (United States and Canada)	98.6%	38.7%	13.1%	99.7%
Sun et al. ²⁵⁸ (China)	90%	52.6%	--	--
Koçak et al. ²⁵⁹ (Turkey)	84.3%	52.8%	--	--
Timkovic et al. ²⁵⁷ (Czech Republic)	68.12%	83.06%	64.38%	85.28%

Table 3. Results of validation studies of the WINROP algorithm in different countries.

The scientific team that developed the WINROP algorithm assessed its validity in a variety of populations. Wu et al. tested the WINROP algorithm's validity in the diagnosis of type 1 ROP by reviewing the medical records of 1706 newborn infants in the USA and Canada. To do so, they used the simplified version of the algorithm (which only uses postnatal weight gain), along with the physiological reference models for IGF-1 and the rate of weight gain, to carry out a retrospective comparison of the result obtained with the case history reflected in the medical records. The sensitivity and specificity figures obtained in this study were 98.6 and 38.7%, respectively. Of the sample, two newborn infants developed type 1 ROP, but they were not detected by WINROP.²⁵³ Similarly, Sun et al. conducted a prospective study to assess the validity of the algorithm in detecting severe ROP in a Chinese population of 590 newborn infants of <32 weeks of gestation. The sensitivity obtained in this case was somewhat lower (87.5%).²⁵⁸

Other scientific teams, which were independent of the original team, also

assessed the same issue in their populations. Koçak et al. assessed the validity of the simplified WINROP algorithm retrospectively in a population of 223 newborn infants in Turkey. Of the 223 newborns, five received treatment but were classified by the algorithm with a low-risk alarm. A sensitivity of 84.3% and specificity of 52.8% were obtained from the study.²⁵⁹ Similar figures were returned in other studies, such as that carried out by Piyasena et al., on a cohort of 410 newborn infants in southeast Scotland (sensitivity 87%).²⁶⁰ Recently, the retrospective study realized by Timkovic et al. applied the algorithm to a total sample of 445 newborns in the Czech Republic. The subjects of this study underwent an overall assessment and were separated into groups by severity and birth weight. The WINROP algorithm demonstrated a good degree of validity in the study of distinct groups, but not in the overall study, for which the sensitivity figure obtained was 68.12%. Lower sensitivity figures were also observed for the newborn infants with an extremely low birth weight.²⁵⁷

The most common characteristic among subjects who needed treatment, but who were not correctly classified by WINROP, was the presence of comorbidity: intraventricular hemorrhage (which was the most frequently observed comorbidity factor), sepsis, respiratory distress syndrome, and bronchopulmonary dysplasia.²⁵⁹ ²⁶⁰ Therefore, some of the factors to take into account in developing new diagnostic processes are the comorbidity of the newborn infant²⁵⁶ ²⁵⁷ ²⁵⁹ ²⁶⁰ and the duration and concentration of oxygen used.

236

In 2015, Lundgren et al. proposed new methods to increase the sensitivity of the algorithm by using body weight in a new assessment of the WINROP

algorithm.²⁶¹ To achieve 100% sensitivity, in some Western countries the screening threshold was established as GA <32 weeks and birth weight <1500 g,³⁸ whereas in others, such as Costa Rica, the thresholds of GA ≤ 34 weeks and birth weight ≤ 1750 g have been proposed.²⁶²

4.2.6. Conclusions

Considering the results of our study, the sensitivity is not sufficient to detect all infants at high risk of ROP who are amenable to treatment, without assuming the risk for the remaining infants. In our two hospital settings, 38% of ROP patients were not correctly identified. Therefore, a significant percentage of ROP patients amenable to treatment would not be examined and thus treated. Despite the fact that the WINROP algorithm is presented as an accessible and easy-to-use diagnostic tool, the validity studies carried out on our population did not produce optimal results and, as a result, this algorithm is not currently used in the aforementioned centers. Further studies are necessary to assess the new diagnostic methods proposed to increase the sensitivity obtained by the WINROP algorithm.

Acknowledgments

This study was conducted in the context of the Program of Clinical Medicine and Public Health at the University of Granada.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Chaves-Samaniego MJ, García Castejón M, Chaves-Samaniego MC, Solans Perez Larraya A, Ortega Molina JM, Muñoz Hoyos A, García-Serrano JL. Risk Calculator for Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment. *Front Pediatr.* 2020;8:529639. doi: 10.3389/fped.2020.529639.

Frontiers in Pediatrics

ISSN: 2296-2360
eISSN: 2296-2360
FRONTIERS MEDIA SA
AVENUE DU TRIBUNAL FEDERAL 34, LAUSANNE CH-1015, SWITZERLAND
SWITZERLAND

[Go to Journal Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#) [Printable Version](#)

TITLES
ISO: Front. Pediatr.
JCR Abbrev: FRONT PEDIATR

LANGUAGES
English

CATEGORIES
PEDIATRICS -- SCIE

Journal Impact Factor Calculation

$$\text{2019 Journal Impact Factor} = \frac{1,696}{644} = 2.634$$

4.3. Calculadora de riesgo de ROP candidata a tratamiento - Risk Calculator for

Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment ²⁶³

Los resultados de este estudio fueron publicados en *Frontiers in Pediatrics*. (Aceptación: 13 de agosto de 2020. Publicación online: 18 de septiembre de 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.529639). Journal Citation Report (JCR) Impact Factor 2019: 2.634.

4.3.1. Abstract

Importance: Vascular delay that occurs early in the development of retinopathy of prematurity (ROP) is a risk factor that can be compensated by ensuring a good rate of retinal vascularization to avoid ROP that requires treatment.

Background: The objective of the present study was to determine the association between ROP that requires treatment and risk factors such as the extent of the temporal avascular area of the retina and the number of days of mechanical ventilation (MV).

Design: Observational retrospective case-control study

Participants: Two hundred and twenty-eight premature newborns included in the screening protocol for retinopathy of prematurity.

Methods: Subjects underwent retinal examination in the 4th and 6th postnatal weeks.

Main outcome measures: The temporal avascular area was measured in disc diameters (DD), while the MV time was measured in days of treatment.

Results: Patients with a longer MV time had a higher risk of treatment (R2: 24.7, $p < 0.0001$; increase in risk of 8.1% for each additional day), as did

those who showed greater avascular area (R2: 24.7, $p < 0.0001$; increase in risk of 111% for each additional DD). An online calculator system and a table are presented for calculating the risk of ROP requiring treatment as a function of these two risk factors.

Conclusions and relevance: The temporal avascular area of the retina and MV time must be taken into account in the first examination of the newborn to predict the need for ROP treatment.

4.3.2. Introduction

Retinopathy of prematurity (ROP) is currently the world's second leading cause of preventable child blindness.^{4 253} For this reason, numerous studies have been carried out to identify the main risk factors for ROP¹³⁰ and incorporate them into early ROP detection algorithms.⁵⁰ Current screening algorithms are mainly based on birth weight and gestational age.¹³⁰ However, several other related factors are involved, such as the avascular area of the retina, the rate of retinal vascularization, and the time spent by the premature newborn under mechanical ventilation (MV).^{50 130 231 236}

Various ROP predictive models to identify newborns requiring ophthalmologic screenings are reported in the literature. Majority show high sensitivity and medium to low specificity.^{94 97 200 202} Authors themselves have made clarifications regarding their own models, claiming that no predictive model will work properly at a universal level;²⁶⁴ in many cases newborns of ≥ 31 weeks or < 24 weeks of pregnancy, who quite often show a wide area of non-vascularized retina after birth, are excluded.²⁰⁶ However, there is not a single

model of practical applicability and adaptability currently available in the usual clinical practice ²⁶⁵ that helps physicians identify newborns with higher risk of severe ROP requiring treatment and guides the planning of checkup frequency.

The DIGIROP model concluded that one of the best variables for predicting risk of requiring ROP treatment is postnatal chronological age.²⁰⁶ Conversely, the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study showed that the wider the avascular area (zone I), the higher the risk of requiring treatment.⁵⁹ The more severe a ROP is, the larger the peripheral area of retinal ischemia is, and this is associated with a greater need for revascularization and recovery time.²²³ Specifically, the revascularization time required to reverse ROP in zone I is significantly longer than that required in zone II, which in turn is longer than that required in zone III.^{3 209} A retinal vascularization rate of < 0.5 disc diameters (DD) per week ²¹⁰ has been identified as an indication for ROP treatment.²³¹ Therefore, why not study the temporal avascular area of the retina as a risk factor?

Both bronchopulmonary dysplasia and the need for MV in the premature newborn ¹¹⁹ are closely related to ROP. Longer MV times are associated with greater risk of ROP requiring treatment.^{236 239} Recently, new oxygen therapy control measures have been implemented in neonatal intensive care units (NICUs),²⁶⁶ as has early treatment by intravitreal bevacizumab or laser diode. Both these techniques have contributed to an improved prognosis for newborns with ROP.²¹¹

The objective of the present study was to determine the risk factors for ROP requiring treatment, and to develop a system for calculating the risk of ROP

requiring treatment that is based on the main risk factors and can be applied in clinical practice at the first examination of the newborn.

4.3.3. Materials and methods

The present study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee of Andalusia and was carried out in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki for medical research. All medical data were collected anonymously after informed consent was given and after the parents or legal guardians of the study participants gave express authorization.

Subjects of the study

An observational, retrospective case-control study was conducted on 228 premature newborns who were examined between 1999 and 2019 at the NICU of the San Cecilio University Hospital in Granada, Spain. One eye of each patient was included in the study.

Inclusion criteria were: (1) birth weight < 1500 g or GA \leq 32 weeks, (2) birth weight between 1501-2000 g and GA \geq 32 weeks with oxygen supply > 72 hours or unstable clinical course as determined by the NICU neonatologist (apneas, neonatal acidosis, twin death, intraventricular hemorrhage, persistent ductus, sepsis, necrotizing enterocolitis, or concurrent surgical interventions), (3) preterm newborns that could be examined between the fourth and sixth postnatal weeks, and (4) preterm newborns with at least 3 examinations performed. Participants were excluded from the study when (1) they could not be examined between the 4th and 6th weeks after delivery, (2) they underwent

fewer than three examinations, (3) they had complete retinal vascularization in the first examination, and (4) they showed medial opacity.

Eye examination

All patients were examined by the same pediatric ophthalmologist between the 4th and 6th postnatal weeks. The examinations used indirect ophthalmoscopy with indentation and were carried out under pharmacological mydriasis with topical anesthesia using a 20 diopter lens. This technique provides an approximate field of vision of 8 DD, which is equivalent to 45°. First, estimation of the vascular caliber is carried out and presence or absence of dilation or vascular tortuosity found in the vessels of the central retina is evaluated. Subsequently, the ROP stage and compromised area are identified. Next, eyeball indentation is performed in order to observe the peripheral retina by aligning the binocular ophthalmoscope until the raised grey line corresponding to the indentation is visible. Indentation is moved in parallel until the first temporal vessel is visualized in the periphery.

In each examination, the following data were collected: ROP stage according to the International Classification of Retinopathy of Prematurity,³ affected retinal area (zones I, II, and III), time extension, presence of preplus and plus disease, and extent of retinal avascular area (in DD) from the periphery to the center of the retina. Examinations were performed weekly or every 2 weeks until the retina was completely vascularized, except in patients with preplus or plus disease, in those with limited vascularization in zone I or posterior zone II, or in those with stage 3 ROP in any zone. In such cases, examination was carried out weekly.

Eye selection for the study (right or left) was carried out through random allocation.

The need for ROP treatment was recorded as a dependent variable, while the following parameters were recorded as independent variables: temporal avascular area of the retina in DD, GA (weeks), and MV time (days). We also collected weight gain in the first 4 weeks of postnatal life (g/day), Apgar score,¹⁵² degree of bronchopulmonary dysplasia,¹¹⁹ number of blood transfusions received, presence of apnea,²⁶⁷ persistence of arterial ductus, presence of sepsis,²⁶⁸ presence of necrotizing enterocolitis, presence of intraventricular hemorrhage and presence of periventricular leukomalacia .

Disc diameters: The measurement unit used to quantify non-vascularized area of the retina was the disc diameter (DD). The horizontal diameter of the subject's optic nerve can be quickly and easily identified during fundus exploration. Once the optic disc diameter is known, extension of any retinal territory can be quantified in DDs. This measurement unit has been used by several authors to quantify the territory of retinal immaturity.^{269 270}

Mechanical ventilation time (MV) was defined as the treatment time using endotracheal intubation. MV time was measured in days. However, between 2009 and 2012, the oxygen supply protocols were modified. Saturation levels were maintained at approximately 95% during the years 2000–2009; from 2009–2012 they varied between 85% and 93%.²³⁶

Postnatal weight gain was defined as the weight gained from birth up to week 4. It is expressed in g/day and is the result of the weekly weight gain average measured during routine neonate screenings.

The Apgar Scale was described by Virginia Apgar to assess the newborn's overall condition based on heart rate, breathing effort, response to stimuli, muscles tone and skin color of the newborn. Apgar Scale at minute 1 of birth reflects the newborn's tolerance to birth, and Apgar at minute 5 reflects their adaptability level to the environment.^{152 271}

Bronchopulmonary dysplasia was defined as a preterm infant chronic pulmonary disease with limited respiratory function caused by airway immaturity and exposure to high oxygen saturation due to mechanical ventilation.¹¹⁹ Three levels of severity (mild, moderate and severe) were established based on gestational age (over or under 32 weeks of pregnancy) and ability to breathe room air or require oxygen at a concentration above or below 30%.²⁷²

Presence of neonatal apnea was defined as the absence of respiratory effort for more than 20 s, or for more than 10 s with bradycardia or desaturation in newborns within the first 28 days of life.²⁷³

Anemia and the need for blood transfusions are two conditions that have been related to ROP severity. The literature shows conflicting results. Some studies show that receiving a higher amount of blood supply has no significant impact on ROP severity.²⁷⁴ However, other studies show that receiving a low number of blood transfusions could result in a higher percentage of fetal hemoglobin, instead of adult hemoglobin, which could be a ROP protective factor.²⁷⁵

Presence or absence of patent ductus arteriosus was confirmed in all of the cases using echocardiography. Rate of spontaneous closure of ductus

arteriosus decreases considerably in newborns of <28 weeks and/or <1000 g at birth, and its presence has been associated with several pathologies, such as ROP.²⁷⁶

Sepsis was defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score ≥ 2 points consequent to the infection.²⁶⁸

Necrotizing enterocolitis was defined as an abdominal distention with pneumatosis intestinalis, portal venous gas, or both; or presence of other radiographic signs, such as fixed, dilated intestinal loops and ileus patterns.²⁷⁷ Most published articles show a higher risk of ROP in preterm infants with necrotizing enterocolitis. However, some authors claim that this relation could be caused by the impact of prolonged treatment with oxygen.¹³⁰

Presence of cerebral hemorrhage with intraventricular extension diagnosed by a pediatrician or neuropediatrician and confirmed through imaging was included in the study. Severity was classified using the Graeb Score.²⁷⁸ The presence of intraventricular hemorrhage has been associated with severe stages of ROP²⁷⁹ and as one of the pathologies with higher morbidity and mortality in preterm newborns.

Presence of periventricular leukomalacia was determined using neuroimaging (primarily, ultrasonography and/or magnetic resonance imaging).²⁸⁰

Identified cases included eyes that received treatment for threshold retinopathy of prematurity (ROP) or type 1 prethreshold ROP. Identified controls

included other eyes that did not receive treatment for ROP or those presenting progression-free type 2 prethreshold ROP.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 25.0; IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp). The variables were analyzed descriptively and expressed as means \pm standard deviation. Quantitative variables were compared using Mann-Whitney U test. Qualitative variables were compared using Pearson's χ^2 test. The predictive risk model was implemented using binary logistic regression between the dependent variable (ROP requiring treatment) and each of the independent variables.

4.3.4. Results

Descriptive analysis

A total of 683 premature newborns were screened, of which 455 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Of the 228 newborns ultimately included in the study, 38 (16.7%) received treatment, while 190 (83.3%) did not.

The mean GA of the study population was 28.83 ± 2.03 weeks; 34.6% of the newborns had a gestational age of 24–27 weeks, 47.4% of 28–30 weeks, and 18% of 31–34 weeks. The lowest GA in the study sample was 24 weeks, while the highest was 34 weeks.

The mean MV time of the entire sample was 9.4 ± 13.64 days; 28.07% of the newborns did not require MV, 42.98% required ≤ 10 days of MV, and 28.95% required > 10 days of MV.

The mean temporal avascular retinal area in the study sample was 3.46 ± 1.63 DD; 40.4% of the newborns had a temporal avascular area of < 3 DD, while 37.7% had an avascular area between 3–4 DD and 21.9% had an avascular area of ≥ 5.00 DD (Table 1).

Variable	Total mean \pm SD or %	Untreated	Treated	p
Gestational age (weeks)	28.83 ± 2.03 (Min 24.0/Max 34.0)	29.10 ± 1.88	27.44 ± 1.96	<0.001
Birth weight (g)	1094 ± 268.9 (Min 537/Max 1970)	1126.92 ± 257.67	935.16 ± 270.09	<0.001
Duration of mechanical ventilation (days)	9.4 ± 13.64 (Min 0/Max 100.0)	6.73 ± 8.62	22.74 ± 23.28	<0.001
Avascular area of the retina (DD)	3.46 ± 1.63 (Min 1.0/Max 8.0)	3.13 ± 1.44	5.13 ± 1.53	<0.001
Weight gain in the first 4 weeks (g/day)	12.19 ± 6.03 (Min 0.1/Max 39.7)	12.68 ± 6.01	9.70 ± 5.52	0.003
Number of blood transfusions	0.64 ± 0.67 (Min 0/Max 5.0)	0.58 ± 0.60	0.95 ± 0.89	0.006
Apgar score (1 minute)	- (Min 0/Max 10)	-	-	0.046
Apgar score (5 minutes)	- (Min 0/Max 10)	-	-	0.001

Presence of bronchopulmonary dysplasia	81.6%	79.5%	92.1%	0.067
Presence of apnoea	14.5%	7.4%	50.0%	<0.001
Presence of persistent arteriovenous ductus	20.6%	15.8%	44.7%	<0.001
Presence of sepsis	40.4%	35.8%	63.2%	0.002
Presence of necrotizing enterocolitis (NEC)	20.6%	18.9%	50.0%	<0.001
Presence of intraventricular hemorrhage	14.0%	10.5%	31.6%	0.001
Presence of periventricular leukomalacia	24.1%	19.5%	47.4%	<0.001

Table 1. Descriptive statistics of the study sample, average difference in continuous variables (Mann–Whitney U test) and percentage difference in qualitative variables (Pearson's chi-square test) within treated and untreated ROP groups. (Min: minimum; Max: maximum).

Relationship between ROP requiring treatment and study variables

Table 2 shows the results of the binary logistic regression analysis between ROP requiring treatment and the risk factors related to retinal vascular development in ROP identified in the study.

Variable	OR (CI 95%)	Nagelkerke's R2
Avascular temporal retinal diameter (DD)	2.11 (1.64, 2.70)*	30.1%**
Duration of mechanical ventilation (days)	1.08 (1.05, 1.11)*	24.7%**
Weight gain in the first 4 weeks (grams/day)	0.90 (0.84, 0.97)*	6.5%**
Apgar score (1 minute)	0.95 (0.83, 1.09)*	0.4%**
Apgar score (5 minutes)	0.98 (0.82, 1.17)*	0.01%**
Gestational age (weeks)	0.63 (0.51, 0.77)*	16.1%**
Birth weight (g)	0.99 (0.98, 0.99)*	13.2%**
Degree of bronchopulmonary dysplasia	1.70 (1.21, 2.41)*	7.9%**
Number of blood transfusions	2.05 (1.22, 3.41)*	6.1%**
Presence of apnoea	12.57 (5.44, 29.03)*	24.5%**
Presence of persistent arteriovenous ductus	4.32 (2.04, 9.13)*	10%**
Presence of sepsis	3.07 (1.49, 6.33)*	7%**
Presence of necrotizing enterocolitis (NEC)	4.28 (2.06, 8.89)*	10.6%**

Presence of intraventricular hemorrhage	3.92 (1.72, 8.96)**	7.0%**
Presence of periventricular leukomalacia	3.72 (1.79, 7.73)*	8.6%**

Table 2. Analysis of the risk factors for severe ROP requiring treatment (assuming that the other variables remain constant in the sample).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

Relationship between ROP requiring treatment retinal temporal avascular area

Greater retinal avascular area was significantly associated with greater risk of ROP requiring treatment (Nagelkerke's R^2 : 30.1%, $p < 0.0001$). The first patients who were treated presented with 2.00 DD without vascularization. Of the patients with ≥ 6 DD of retinal avascular area, 58.83% required treatment (Table 3, Figure 1).

Retinal avascular area	Untreated ROP	Treated ROP	Total	% ROP treated
1-1.9 DD	20	0	20	0%
2-2.9 DD	69	2	71	2.9%
3-3.9 DD	47	5	52	10.6%
4-4.9 DD	27	8	35	22.8%
5-5.9 DD	13	4	17	23.5%
6-6.9 DD	10	13	23	56.5%
7-7.9 DD	1	4	5	80%
8-8.9 DD	3	2	5	40%

Table 3. Relationship between retinal temporal avascular area and ROP requiring treatment in the sample. As avascular area increases, so did the percentage of individuals requiring treatment.

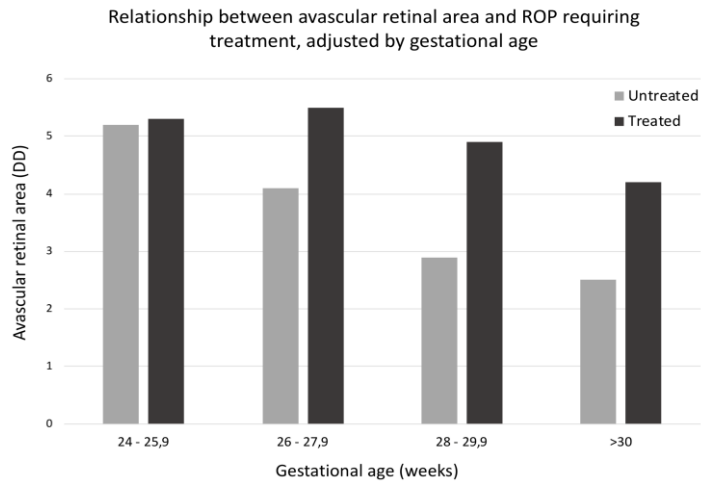


Figure 1. Relationship between retinal avascular area and ROP requiring treatment, adjusted by gestational age. U Mann Whitney medium range differences: ROP no requiring treatment, 101.78; ROP requiring treatment, 178.08 ($p < 0.0001$).

Relationship between ROP requiring treatment and mechanical ventilation time

Longer MV times were significantly associated with greater risk of ROP requiring treatment (Nagelkerke's $R^2 = 24.7\%$, $p < 0.001$), as shown in Table 4. After 31 days of MV, 72.7% of the newborns required treatment (Table 4, Figure 2).

Mechanical ventilation	ROP not treated	ROP treated	Total	% ROP treated
0 days	59	5	64	7.8%
1–10 days	89	9	98	9.2%
11–20 days	23	9	32	28.1%
21–30 days	16	7	23	30.4%
≥ 31 days	3	8	11	72.7%

Table 4. Relationship between MV time and ROP requiring treatment. As the MV time increases, so does the percentage of individuals treated.

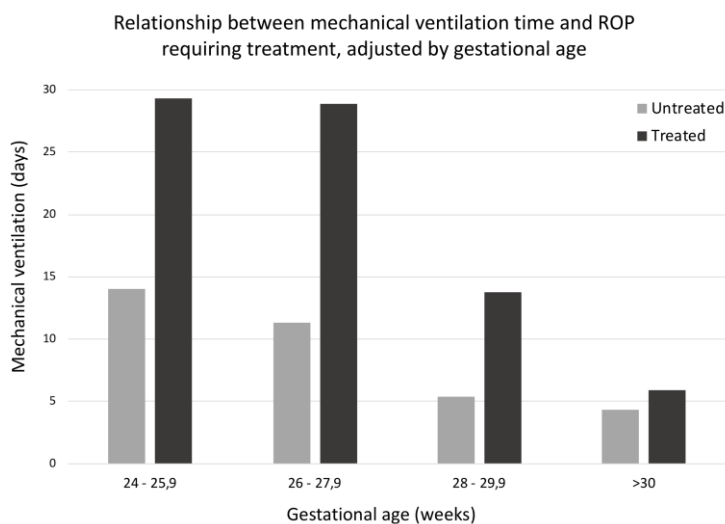


Figure 2. Relationship between mechanical ventilation time and ROP requiring treatment, adjusted by gestational age. U Mann Whitney medium range differences: ROP no requiring treatment, 104.98; ROP requiring treatment, 162.09 ($p < 0.0001$).

Models for calculating the probability of ROP requiring treatment:

a) Binary logistic regression between ROP requiring treatment and gestational age at birth

According to the logistic regression analysis, newborns with lower GA had a greater probability of requiring treatment (Nagelkerke's $R^2 = 16.1\%$, $p < 0.001$; OR: 0.631, 95% confidence interval [CI]: 0.513–0.775, $p = 0.005$). Applying the logistic regression model between the dependent variable (ROP requiring treatment) and GA in weeks yielded the following:

$$\text{Probability of ROP requiring treatment} = 1 / (1 + e^{-11.417 - 0.461 (\text{weeks of GA})})$$

The probability of treatment decreased by 36.9% for each additional week of GA, if the rest of the variables remained constant.

b) Binary logistic regression between ROP requiring treatment and duration of MV

The risk of requiring treatment for ROP is directly proportional to the days of duration of MV (Nagelkerke's R²: 24.7%, p < 0.001) [OR:1.08 (CI: 1.049, 1.115), p = 0.005]. As in the previous section, following the logistic regression equations between ROP requiring treatment and the days of duration of MV:

$$\text{Probability of ROP requiring treatment} = 1/(1 + e^{-2.571 + 0.078 (\text{days of MV})})$$

For each additional day of MV, the probability of ROP requiring treatment was increased by 8.1% provided the rest of the variables remained constant.

c) Logistic regression between ROP requiring treatment and temporal avascular area

A directly proportional relationship was observed between risk of ROP requiring treatment and size of retinal temporal avascular area. That is, larger avascular area was associated with greater risk of requiring treatment (Nagelkerke's R² = 30.1%, p < 0.001; OR: 2.11, 95% CI: 1.648–2.701, p = 0.005). Again, following the logistic regression equations, we concluded that:

$$\text{Probability of ROP requiring treatment} = 1/(1 + e^{-4.640 + 0.746 (\text{DD of avascular area})})$$

For every DD of additional retinal temporal avascular area in the premature newborn, the probability of requiring treatment increased by 111% provided the rest of the variables remained constant.

d) Risk calculator for ROP requiring treatment based on the retinal temporal avascular area and MV time

According to the multiple logistic regression model, longer MV time was significantly associated with greater avascular area and greater likelihood of ROP

requiring treatment (Nagelkerke’s R² = 42.9%, p < 0.001; OR for avascular area in DD: 1.986, 95% CI: 1.527–2.582, p = 0.005; OR for MV time in days: 1.067, 95% CI: 1.033–1.101, p = 0.005).

$$\text{Probability of ROP requiring treatment} = 1/(1 + e^{-5.251 + 0.686 (\text{avascular area in DD}) + 0.064 (\text{MV time in days})})$$

On the basis of the equations of this analysis, we can conclude the results shown in Table 5. An automatic online calculator system for predicting ROP requiring treatment was created (available on: www.roprequiringtreatment.com).

Mechanical ventilation (days)	Avascular area (DD)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,52%	1,03%	2,03%	3,94%	7,54%	13,93%	24,32%	38,96%	55,90%	71,57%	83,33%
5	0,72%	1,41%	2,77%	5,35%	10,09%	18,23%	30,68%	46,78%	63,58%	77,61%	87,31%
10	0,98%	1,94%	3,77%	7,22%	13,39%	23,49%	37,87%	54,76%	70,62%	82,68%	90,46%
15	1,35%	2,65%	5,12%	9,68%	17,55%	29,71%	45,64%	62,50%	76,80%	86,80%	92,88%
20	1,85%	3,61%	6,92%	12,86%	22,67%	36,80%	53,62%	69,66%	82,01%	90,05%	94,73%
25	2,53%	4,90%	9,29%	16,90%	28,76%	44,50%	61,42%	75,97%	86,26%	92,57%	96,12%
30	3,45%	6,63%	12,36%	21,87%	35,73%	52,47%	68,68%	81,32%	89,63%	94,50%	97,15%

Table 5. Table for calculating risk of ROP requiring treatment based on the retinal temporal avascular area in DD and the MV time in days, according to the ET-ROP study.^{281 282} The percentages in green correspond to those subjects with a < 10% risk of requiring treatment, those in yellow correspond to those with a 10%–15% risk, and those in red to those with a ≥ 15% risk.

The risk calculator sensitivity and specificity for predicting severe ROP requiring treatment, based on the levels of probability are shown in Table 6.

Probability	Sensitivity	Specificity
< 10%	100%	48%
10 - 14.9%	87%	55%
≥ 15%	70%	66%

Table 6. Model sensitivity and specificity for predicting severe ROP requiring treatment, based on the 3 different levels of probability in Table 5 (low risk – green; moderate risk – yellow; high risk – red).

4.3.5. Discussion

The clinical examinations performed during the present study were carried out by a single pediatric ophthalmologist based on the guidelines of the screening program for ROP in Spain.²²⁴ Fundus examination was performed using indirect binocular ophthalmoscopy with scleral indentation, which is currently considered the gold standard technique for complete evaluation of the retina. Unlike other automated techniques such as the use of RetCam®, indirect binocular ophthalmoscopy with scleral indentation enables adequate evaluation of the peripheral retina, which is extremely important in the initial stages of ROP.^{233 283 284} However, this method does not allow photographic images to be recorded, as the RetCam® does. This limitation was partially resolved using real time video recordings of the images obtained by the binocular ophthalmoscope.

Examination instruments such as RetCam®, retinoscopy, or wide-field angiography have allowed repeated examination and analysis of retinal images in numerous studies.^{233 283 284 234} However, these techniques are rarely available

in hospitals, so the indirect binocular ophthalmoscope continues to be used by numerous specialists. Many previous authors have measured the extent of retinal vascularization in patients with ROP to identify ROP stage and evaluate treatment efficacy.^{269 285 286}

Pediatric ophthalmology experts have a great ability to distinguish vascular dilation, ROP stages in poorly dilated eyes, and color and traction morphology of injuries. Several authors have previously measured the degree of retinal vascularization in patients with ROP to identify the ROP stage and evaluate treatment efficacy.²⁶⁹⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ We believe that, with additional practice, indenting the temporal periphery retina and obtaining the avascular area in the DD observed during each neonatal screening should be easy. This information collected all throughout screening also allowed us to identify another progression marker: vascularization speed. Thus, insufficient vascularization speed of <0.5 DD is an indicator of ROP requiring treatment.²³²

In our series, two children treated for ROP (5%) had a birth weight equal or above 1501 g, or a gestational age of more than 30 weeks, implying that they would not have been detected by any predictive factor model, such as G-ROP.²⁸⁷ Two preterm infants with 2.5 DD of non-vascularized temporal retina were treated for ROP. Retinal vascularization of zone III without prior ROP of zone I or II must be accomplished to be discharged from the screening program (if screener has doubts regarding the zone, confirmatory tests may be justified).²¹⁷

Postnatal weight gain was expressed in g/day and is the result of the weekly weight gain average measured during routine neonate screenings. After a thorough analysis of the literature,^{94 202(49-51)} the measurement unit chosen

for postnatal weight gain was g/day instead of g/kg/day. Newborns who are underweight at birth have been traditionally associated with a lower weight gain during neonatal period and delays in neurological development. However, a lower birth weight is not a pathogenic factor of retinopathy of prematurity (ROP) in itself, but rather, majority of cases reported in the literature are related to gestational factors (delays in fetal growth from maternal, placental or fetal causes, and prioritization of development of vital organs at the expense of other secondary structures, such as the retina)^{56 243} and newborn comorbidity, which can be the cause of lower birth weight.^{242 243 244}

Risk factors that could be related to or derived from treatment with oxygen (presence/absence of apnea and degree of bronchopulmonary dysplasia, which did not show significant differences between the groups with treated and untreated ROP) were excluded from the predictive model for calculating severe ROP requiring treatment, as these factors could be influenced by duration of mechanical ventilation,^{119 272} which is indeed included in the model. It was also decided to exclude neonatal comorbidity (number of transfusions, sepsis, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia) from the model.^{130 274 276 280} In our study, statistically significant differences were found between the presence of those comorbidity factors and the degree of ROP. However, results described in the literature are heterogeneous, and extrapolating the prediction of this sample to other study populations that showed different results would be difficult. We believe that neonatal comorbidity must be valued individually, and that it is closely related to gestational age and birth weight.

A first model of logistic regression, including avascular area, duration of mechanical ventilation, gestational age and birth weight, was elaborated. Ninety-five percent (95%) confidence intervals deriving from this logistic regression for gestational age and birth weight were 0.74–1.37 and 0.99–1.01, respectively. As confidence intervals include the value 0, these were excluded from the calculator tool due to their low statistical significance value in the predictive model. This lack of significance could be the result of patients already being selected at the beginning of the study based on their gestational age and birth weight, according to the Screening Program for Retinopathy of Prematurity in Spain.²²⁴

In our model, avascular area replaces gestational age given that both variables are strongly correlated, as the avascular area of the first test collects information on the pre and postnatal vascular delay. Thus, the calculator tool was developed based on two variables: avascular area and duration of mechanical ventilation. Gestational age and birth weight are the two most relevant variables considered to select newborns requiring screenings for ROP. Both variables are included in the Screening Program for Retinopathy of Prematurity in Spain,²²⁴ and most countries have their own screening criteria.²¹⁷

224

However, the calculator tool cannot be used to determine which neonate must be screened, but rather to customize the frequency of ophthalmological checkups. The calculation model's main use is to identify neonates that while participating in the screening program must be subject to more frequent screenings and a more intensified comorbidity control, due to a high risk of

severe ROP requiring early treatment; or, neonates that can be subject to less frequent screenings due to low risk of severe ROP.

The simple design of the table based on only two variables allows for a quick and easy observation and interpretation by clinicians during their usual clinical practice, in case of unavailability of electronic device at hand. However, this calculator must be improved in the future as these variables only explain 41% of the outcome and must be validated through studies executed at other centers.

ROP has a hereditary component that ranges between 70% and 73%.¹⁵⁷
¹⁶³ Furthermore, the vascularization of the choroid, vitreous, and retina occurs alongside the development of nutritional supply to these structures.²⁸⁸ In premature newborns, vascular development of the retina occurs parallel to neurological development.²⁸⁹ Genetics and the environment can interact during pregnancy, birth, or in the postnatal period. However, numerous factors, such as oxygen concentration, can influence vascular delay or inhibition of the retina during phase I of ROP. The resulting retinal ischemia may subsequently contribute to the development of neovessels during phase II of ROP.¹³⁰

Michaelson reported that the growth rate of the superficial retinal vessels was 100 $\mu\text{m}/\text{day}$ in the human fetus.¹³ Factors such as low GA and other vascular development inhibitors may lead to a greater avascular area in the temporal retina.²³¹²³² Premature newborns who present with absence of vascularization in zone I at the first examination have a higher risk of ROP requiring treatment than those who present with absence of vascularization in zone II or III.²⁸¹

Various models of ROP screening, such as WINROP,⁹⁴ CHOP-ROP,²⁰¹ PINT-ROP,⁹⁹ NED-ROP,²⁹⁰ and CO-ROP,⁹⁸ have been proposed to identify newborns at risk of ROP and minimize unnecessary examinations in newborns at low risk. However, ROP cannot always be seen to its fullest extent at the first examination of the newborn.²⁹¹ Therefore, once newborns are selected to undergo ophthalmological examination, clinicians must take into account the above risk factors, especially the avascular area (in DDs) and the MV time (in days). In so doing, at the first examination they will be able to identify newborns at higher risk of requiring treatment. Therefore, the risk calculation model presented in the present study may be useful for pediatric ophthalmologists during clinical practice.

The objective of this study differs from that of most studies published in the literature in a sense that it is not an ROP or severe ROP screening tool, but rather a tool to be used after the first screening, following the screening criteria of each country. By using the screening criteria of each center or country, newborns that are subjected to serial ophthalmologic screening are identified. In each country or center, screenings are carried out on a weekly or biweekly basis,²²⁴²¹⁷ or customized to the severity of each newborn. By applying the model for predicting the risk of severe ROP requiring early treatment on the cohort of neonates, we will be able to adapt the periodicity of checkups.

Each country has its own ROP screening program based on gestational age, birth weight, and neonatal comorbidity, although almost all of them share common characteristics. Gestational age threshold is between week 30^{217 219} and 32^{215 224} for most countries, and birth weight is around 1500 g.^{215 217 219 224}

However, in many developing countries, screening criteria are broader, reaching week 34 of pregnancy and 1850 g of birth weight.²²⁰

Previous studies carried out at our center on a preliminary patient cohort have shown the usefulness of measuring the vascular/avascular area.^{231 232} Thus, vascularization speed from the temporal avascular area to the posterior pole below 0.5 DD/week has been identified as an independent risk factor for severe ROP requiring treatment.²³¹ A study carried out at another center on a different patient cohort analyzed the impact of the risk factors for ROP and the effect of control measures of oxygen saturation levels implemented through the Oxygen With Love (OWL) program. This study revealed that the implementation of the OWL program had a significantly positive impact on the reduction of the number of days of tracheal intubation, and reduction of sepsis rates and extremely low postnatal weight gain (<7 g/day).²³⁶

Many severe ROP screening or early diagnosis tools have been described in the literature in the past few years. However, most of them are proposed as an initial screening tool to minimize screenings in newborns,^{94 97 98 200 202 290} whereas the model described in this study is proposed as a tool to be used on neonates who have already been selected for screenings, following the screening criteria of the country involved—in our case, Spain.²²⁴ Neonatal algorithms consider risk factors other than gestational age, postmenstrual age, birth weight, and weight gain. However, when models include ocular fundus data, other risk factors appear, such as pre-plus disease, or prolonged use of mechanical ventilator, which also contribute to a higher risk of guaranteed ROP.²⁹²

The WINROP (Weight, IGF-I, Neonatal, ROP) study was carried out by Hellström et al.¹⁹⁸ to identify preterm newborns with risk of severe ROP early on and avoid unnecessary screenings on other neonates. Initially, this algorithm was based on birth weight, gestational age, and serum insulin-like growth factor-1 levels (IGF1),⁹⁴ which were later substituted by weekly weight gain.^{198 199} This screening tool, like the calculator proposed by our team, can be checked online.

Another screening model, described with the purpose of identifying newborns that need ophthalmologic screenings due to risk of ROP, is the Children's Hospital of Philadelphia Retinopathy of Prematurity Risk Model. A total of 524 neonates of ≤ 30 weeks of pregnancy (WOP) or < 1501 g of weight were included in this retrospective study to determine, through multivariate logistic regression techniques, the cut-off point of each parameter that allowed an adequate identification of subjects with risk of type 1 or 2 ROP.^{200 201}

On the other hand, the ROP Score algorithm, introduced by Eckert, Fortes Filho et al., was based on the aggregate risk of its risk factors. This algorithm was compared with the individual use of birth weight and gestational age in a cohort of 474 neonates of ≤ 1500 g and/or ≤ 32 WOP. Risk factors included in the algorithm were the following: birth weight, gestational age, postnatal weight gain during the first 6 weeks, treatment with oxygen and need for blood transfusion in the first 6 weeks.⁹⁷

The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study was created to analyze the effect of blood transfusions and level of hemoglobin on the morbidity and mortality of preterm infants.²⁰² However, a model of early diagnosis in newborns with extremely low birth weight was developed from a

patient cohort of the PINT study, based on gestational age, birth weight and daily weight gain.⁹⁹ The CO-ROP model, developed at the University of Colorado, describes a new ROP screening algorithm based on birth weight, gestational age and postnatal weight gain. The algorithm included newborns of ≤ 30 WOP and ≤ 1500 g at birth and a net weight gain of ≤ 650 g during the first month of postnatal life.⁹⁸ The Netherlands Retinopathy of Prematurity Study Model (NEDROP) studied several ROP screening strategies and concluded that the strategy that most efficiently diagnosed ROP was the one including newborns of ≤ 30 WOP and ≤ 1250 g of birth weight and neonates of gestational age between 30–32 WOP and 1250–1500 g of birth weight, with at least one risk factor (treatment with oxygen or corticosteroids, sepsis, necrotizing enterocolitis or heart disease).²⁰⁵

Gopal suspects intuitively that the extension of the avascular retina at birth should be a predictive factor for the need for treatment of ROP.²⁹³ Meanwhile, Jayadev classifies the temporal avascular area of the retina into three degrees: a) mild: vessels reach posterior zone III; b) moderate: vessels enter anterior zone II; c) severe: vessels in posterior zone I or zone II. Thus, type 1 and type 2 ROP are predicted during the first screening visit.²⁷⁰ Jayadev and we have determined that the avascular area of the retina is the main risk factor for ROP requiring treatment. Jayadev's multivariate analysis also includes gestational age, birth weight and sex, whereas our new model includes duration of mechanical ventilation.

Limitations of the study

As previously mentioned, our examination method did not allow quality photographic images to be collected. However, we were able to capture the examination images obtained. The examinations were performed by a single pediatric ophthalmologist during routine clinical practice, and the images or scans were not repeated or analyzed by multiple observers. On the other hand, over the course of the study, from 2009 to 2012, the oxygen therapy protocols underwent a drastic change, because the Oxygen with Love (OWL) program was implemented in the NICU. The application of this program significantly reduced the duration of MV, and therefore the rates of sepsis and ROP.²³⁶

One of the strengths of our study is the wide sampling size, which provides more reliable results. However, one of the limitations is that more studies are needed to confirm the results and validate them in other populations. Additionally, this calculator model does not include every ROP risk factor, for the reasons stated above.

4.3.6. Conclusions

Premature newborns should be evaluated in a multifactorial manner, taking into account all ROP risk factors, and the neonatal comorbidities such as presence of sepsis, apnea, bronchopulmonary dysplasia, arteriovenous ductus, and blood transfusions. The MV time and the extent of the retinal avascular area in the first examination are crucial for the development and evolution of ROP, so both should be taken into account when predicting ROP severity and the need for treatment. The risk calculator can identify the premature newborns with risk

of ROP that requires treatment from their first examination in order to adapt the frequency of examinations according to the level of risk.

The calculator is not a substitute for ROP screening programs or gestational age and birth weight thresholds in each country. It is rather an additional tool to be used for neonates who are already included in the screening to identify those needing closer follow-up or special care. More studies involving a larger number of patients, different centers and a specific cohort of individuals with extremely-low birth weight are needed to confirm and validate these results.

Data Availability Statement

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

Ethics Statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Biomedical Research Ethics Committee of Andalusia. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

Author Contributions

All authors have contributed significantly to the work, have read the manuscript, attest to the validity, legitimacy of the data, its interpretation, and agree to its submission to this journal.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

The present article was carried out as part of the Doctoral Thesis project of María Jesús Chaves Samaniego, who is enrolled in the Doctoral Program in Clinical Medicine and Public Health of the University of Granada, Spain.

Abbreviations

ROP, retinopathy of prematurity; MV, mechanical ventilation; DD, disc diameters; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit.

5. Discusión

El peso al nacer y la edad gestacional son dos de los factores más representativos del grado de madurez del recién nacido.²⁴⁰ La edad gestacional será la indicadora del tiempo de desarrollo vascular necesario para alcanzar la vascularización completa de la retina tras el nacimiento. De este modo, a menor edad gestacional, mayor será el área avascular temporal de la retina.²¹⁰ A su vez a mayor área avascular, mayor tiempo se precisará para revascularizarla, así como mayor velocidad de revascularización, para evitar la aparición de desenlaces desfavorables derivados de la proliferación vascular descontrolada, como las proliferaciones vasculares extrarretinianas, los neovasos, o el desprendimiento de retina.^{2 231 232}

Algunos autores establecieron un ritmo de vascularización retiniana normal de 0.1 mm/día (0.7 DD/semana)²⁹⁴, y, posteriormente, en un estudio de nuestro grupo de investigación, se definió la velocidad <0.5 DD/semana, como factor de riesgo de ROP grave que precisa tratamiento.²³¹ Entre los factores implicados en la velocidad de vascularización se han identificado la mayoría de los factores de riesgo de ROP, muchos de ellos relacionados con mecanismos pro-inflamatorios. De este modo, el tratamiento con oxígeno mediante intubación, la BPD, el tratamiento con transfusiones sanguíneas, la presencia de sepsis, apnea o ductus arteriovenoso, han sido algunos de los factores de riesgo que han mostrado mayor implicación en la literatura,^{27 295 296 297} así como en nuestro estudio.^{235 263}

El factor de riesgo modificable de mayor protagonismo en la mayoría de los ensayos clínicos sobre ROP realizados hasta la fecha, es la duración del tratamiento con oxígeno mediante ventilación mecánica. Entre los años 2009 y 2012, los ensayos clínicos BOOST II¹⁹², SUPPORT⁸² y ELGAN²⁴⁹, entre otros, (33)⁷¹ demostraron el incremento del

riesgo de ROP severa tras la exposición a altas cifras de saturación de oxígeno durante las primeras semanas de vida. El efecto de las altas concentraciones de oxígeno se traduce en cambios en los niveles de VEGF, que aumentan el retraso en el desarrollo vascular, ya de por sí insuficiente tras el nacimiento del recién nacido prematuro.²³⁶ De este modo, entre los años 2009 y 2012 se implantó el programa Oxygen with love²³⁶ en el centro, por lo que podríamos distinguir en nuestro estudio, un período comprendido entre 2009 y 2019, en el que se garantizó la monitorización de oxígeno, el uso de alarmas de pulsioximetría ajustadas y técnicas de ventilación no invasiva, y otro período, comprendido entre 1999 y 2009 en el cual no se empleaba este protocolo, por lo que las cifras de saturación de los recién nacidos eran generalmente más altas.²³⁶

Por otro lado, a partir de 2009 y a raíz del estudio publicado por Filho et al.,⁹¹ sobre el posible efecto negativo en la ROP de la ganancia de peso baja en las primeras 6 semanas, y de la descripción del algoritmo WINROP⁹⁴ se comenzó a dar mayor importancia en nuestro centro a la ganancia de peso postnatal y a aplicar una alarma en aquellos neonatos con ganancias de peso postnatales <7g/día.²³⁶ Este hecho, que se venía observando de forma paralela en nuestro centro desde el comienzo del estudio de García Serrano sobre la enfermedad plus en los nacidos de parto múltiple,⁵⁶ cambió el modo de ver la ganancia de peso postnatal, ganando importancia en el control de la comorbilidad del recién nacido en las NICU.

La unidad de medida empleada en la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida resulta controvertida y generó cierto debate interno en nuestro grupo de investigación. Sin embargo, tras un exhaustivo análisis y revisión de la literatura, se decidió emplear la unidad g/día. En los distintos algoritmos de *screening* y detección de casos de ROP severa descritos en la literatura, encontramos diferentes unidades de

medida de la ganancia de peso postnatal, sin embargo, existe cierta tendencia positiva hacia el empleo de g/día^{94 202 99 91 241} en lugar de g/kg/día^{97 290 299}, mientras que en algunos estudios, como el caso de CO-ROP, se realiza el análisis con ambas unidades de medida.²⁰³

Tradicionalmente los recién nacidos de bajo peso al nacer se han relacionado con menores ganancias ponderales en el período neonatal y retrasos en el neurodesarrollo. Sin embargo, el bajo peso al nacimiento, pese a relacionarse con una mayor frecuencia de ROP y ROP severa, no constituye por sí solo un factor etiopatogénico de ROP, y deben ser considerados los factores concomitantes que en muchos casos son la causa del bajo peso. En la mayoría de los artículos publicados en la literatura, el bajo peso al nacer viene relacionado con factores gestacionales y de comorbilidad,^{242 243 244} como ocurre en el concepto de neonato pequeño para su edad gestacional (PEG), en el que se considera el tamaño del neonato, adaptado a la edad gestacional. El concepto de PEG se centra en el momento del nacimiento, mientras que el concepto crecimiento intrauterino restringido (CIR), considera además la velocidad de crecimiento intrauterina. En la patogenia del PEG y del CIR se debe considerar el retraso en el crecimiento fetal provocado por causas maternas, placentarias y fetales y por la priorización del desarrollo de órganos vitales, como los del sistema nervioso,^{243 56} en perjuicio de otras estructuras como la retina. En esta priorización desempeñan un papel primordial la insulina, la IGF-1 y la hormona del crecimiento.²⁴³

La IGF-1 y su efecto permisivo sobre el VEGF son dos factores causales clave en el desarrollo de la ROP.^{47 48 46} Así, en recién nacidos de <28 semanas, los niveles de IGF-1 son muy inferiores a los del recién nacido a término (principalmente por la privación temprana del aporte placentario).²⁴⁵ Hellström et al. describió que el efecto de los bajos

niveles de IGF-1 sobre la ROP es al menos tan fuerte como el de la edad gestacional y por consiguiente, del peso al nacer.²⁴⁶ Los niveles de IGF-1, que fueron empleados en algoritmos de screening como WINROP,²⁴⁷ posteriormente pasaron a ser sustituidos por la ganancia de peso (g/día), dada la correlación directa y estrecha entre ambos niveles.

198 199

Por tanto, a modo de resumen, la importancia de la nutrición intrauterina en la ganancia de peso durante el período neonatal y la menor ganancia de peso, peor crecimiento intrauterino, peor estado nutricional a las 36 semanas postmenstruales y retraso en el desarrollo, observados en el recién nacidos de ≤ 30 semanas de gestación,^{242 243 244} nos llevaron a realizar los siguientes ajustes de la ganancia de peso:

- Consideramos que la ganancia de peso postnatal como factor de riesgo/predictor/protector de ROP se podría considerar en g/día siempre que se emplee de forma conjunta con la edad gestacional, el peso al nacer y la comorbilidad del recién nacido prematuro.
- En caso de emplear una medida ajustada de ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida, esta debería ser ajustada por la edad gestacional.

Tras observar las conclusiones de los trabajos realizados, podemos percibir, que la elaboración de un único protocolo de *screening* universal para todas las poblaciones, es prácticamente imposible, si pretendemos minimizar las exploraciones en los recién nacidos prematuros manteniendo un índice bajo de no detección de ROP. Así podemos observar como los criterios de exploración para despistaje de ROP difieren sustancialmente en función del área geográfica, variando por ejemplo, desde las 32 SG de España³⁸ o Estados Unidos,²¹⁶ a las 36 SG empleadas en países como India.³⁰⁰ Esta

variación depende en gran parte de las condiciones socioeconómicas de cada área, pero también a factores ambientales y de gestión sanitaria. Estas variaciones, que son muy evidentes entre los países citados anteriormente, probablemente estén presentes a menor escala entre países desarrollados, poniéndose en evidencia cuando se evalúa la validez de un algoritmo de diagnóstico precoz, como WINROP, en distintas poblaciones de estudio. En la **tabla 3** del estudio multicéntrico publicado sobre la validez del algoritmo WINROP, se pone de manifiesto dicha variabilidad. Así la sensibilidad de este algoritmo, que debería mostrar valores muy altos al tratarse de una estrategia de detección, varía del 68% publicado por Timkovic et al.,²⁵⁷ pasando por el 76 % hallado en nuestro estudio²⁵², el 84.3% de Koçak et al.,²⁵⁹ hasta el 98.6% publicado por Wu et al.²⁵³

Por ello, tras observar los resultados obtenidos del proyecto de nuestro grupo de investigación,^{263 235 252} consideramos que el recién nacido prematuro debe ser valorado de forma individual bajo un enfoque global multifactorial que incluya:

- Las características que reflejan su grado de madurez
- Las circunstancias ambientales que puedan influir en su desarrollo
- La comorbilidad del recién nacido y su yatrogenia

Sin embargo, en el enfoque global del recién nacido prematuro, pueden ser de utilidad para el clínico el empleo de niveles o escalas, que llamen nuestra atención cuando existe cierto riesgo de padecer ROP en estadios graves, que sea susceptible de precisar tratamiento precoz, para evitar estadios más avanzados y desenlaces desfavorables como el desprendimiento de retina.

La gran diferencia entre nuestro trabajo sobre el cálculo de riesgo de ROP grave que precisa tratamiento, y la mayoría de estudios previos es que la mayoría de ellos se

proponen como herramienta de screening inicial, para minimizar las exploraciones en los recién nacidos,^{94 200 97 202 290 98} mientras que nuestro modelo de cálculo del riesgo de ROP grave,²⁶³ se propone como herramienta a aplicar sobre aquellos neonatos ya seleccionados para someterse a las exploraciones, siguiendo los criterios de screening del país en cuestión, en nuestro caso, España. De este modo, los recién nacidos prematuros identificados como de riesgo medio o alto de precisar tratamiento para la ROP, podrían ser sometidos a exploraciones más frecuentes, y a un control más estricto de su comorbilidad. Todo ello, conduciría a realizar el abordaje terapéutico más apropiado de forma precoz, minimizando la aparición de consecuencias desfavorables y priorizando los tratamientos mínimamente invasivos, como el láser o los fármacos anti VEGF intravítreos, sobre otras técnicas como la vitrectomía.

Los algoritmos neonatales tienen en cuenta factores de riesgo distintos de la edad gestacional, la edad postmenstrual, el peso al nacer y el aumento de peso. Sin embargo, cuando los modelos incluyen datos del fondo de ojo, aparecen otros factores de riesgo, como la enfermedad pre-plus o el uso prolongado de un ventilador mecánico, que también contribuyen a un mayor riesgo de ROP garantizada.²⁹² Jayadev et al., clasifica el área avascular temporal de la retina en 3 grados: a) leve: los vasos alcanzan la zona III posterior; b) moderado: los vasos entran en la zona II anterior; c) grave: vasos en la zona I o zona II posterior. De este modo, en la primera visita de detección, predice la ROP tipo 1 y tipo 2.²⁷⁰ Este autor y nuestro equipo, encontramos que el área avascular de la retina es el mayor factor de riesgo para ROP que requiere tratamiento.²⁶³ El análisis multivariado de Jayadev también incluye edad gestacional, peso al nacer y sexo, mientras que en nuestro modelo incluimos el tiempo de ventilación mecánica, ya que la

edad gestacional y el peso al nacer, ya se encuentran implicados indirectamente en el área avascular de la retina.

Entre las fortalezas de este proyecto, se ha de destacar el alto tamaño muestral, que permite una mayor fiabilidad de los resultados. El enfoque multicéntrico en el estudio sobre la validez del algoritmo WINROP, permitió aumentar el tamaño de muestra, a la vez que validar los resultados en dos poblaciones de áreas sanitarias y características poblacionales diferentes.

Por otro lado, durante la elaboración de este proyecto de Tesis Doctoral, se hallaron diferentes limitaciones, como su propio diseño retrospectivo. Todos los recién nacidos fueron evaluados por el mismo oftalmólogo especialista en oftalmología pediátrica y específicamente entrenado en el manejo de la retinopatía del prematuro. Este hecho aporta homogeneidad a los resultados, sin embargo, las exploraciones no pudieron ser validadas por distintos observadores. Asimismo, las imágenes de las diferentes exploraciones retinianas, no se encuentran disponibles en todos los sujetos y su recogida fue realizada en formato de vídeo, en ausencia de RetCam®. En cuanto a los protocolos terapéuticos, entre los años 2009 y 2012 se realizaron cambios sustanciales en los protocolos de oxigenoterapia, tras la implementación del programa OWL. No se dispone de las cifras de saturación de oxígeno de todos los sujetos del estudio, ni de datos suficientes para evaluar la respuesta del tratamiento con oxígeno en dispositivos de presión continua en las vías respiratorias (CPAP). Del mismo modo, no se dispone de información específica sobre el tiempo de lactancia de los recién nacidos prematuros ni la composición de sus aportes nutricionales orales, enterales o parenterales.

CONCLUSIONES DE LA TESIS DOCTORAL

6. Conclusiones de la Tesis Doctoral

- 6.1.** La ganancia de peso postnatal durante las primeras 4 semanas de vida del recién nacido prematuro muestra una correlación inversa con la probabilidad de presentar ROP grave que requiere tratamiento.
- 6.2.** La protección que ofrece la ganancia de peso en el RNPT durante las primeras 4 semanas de vida, es proporcional a la magnitud de ésta, disminuyendo el riesgo de ROP a medida que aumenta el peso.
- 6.3.** La relación entre la ganancia de peso y la ROP grave, pudiera ser un buen indicador para adaptar los controles y seguimiento de los recién nacidos prematuros. Sin embargo, ésta no debe ser considerada de forma aislada, porque el recién nacido debe ser evaluado de forma global, teniendo en cuenta, tanto los factores propios de la inmadurez (edad gestacional y peso al nacer), como los factores yatrogénicos, destacando la duración de la terapia con ventilación mecánica, y la comorbilidad que presente.
- 6.4.** El algoritmo WINROP posee un nivel de sensibilidad moderada cuando se aplica sobre una cohorte diferente a la del estudio original. Por lo tanto, un número elevado de casos de ROP grave no son detectados por este algoritmo.
- 6.5.** El tiempo de ventilación mecánica y el área de extensión de la retina avascular en la primera exploración del recién nacido son cruciales para conocer el desarrollo y la evolución de la ROP. Por tanto, ambos deben ser tenidos en cuenta en la predicción de la severidad de la ROP y de la necesidad de recibir tratamiento.

- 6.6.** La calculadora de riesgo de presentar ROP que precisa tratamiento puede estimar el riesgo de presentar ROP candidata a tratamiento desde su primera exploración oftalmológica con óptimos niveles de validez.
- 6.7.** Esta calculadora del riesgo puede ayudar al clínico desde la primera exploración del recién nacido a adaptar la frecuencia de las exploraciones oftalmológicas, de acuerdo con el nivel de riesgo de ROP grave.
- 6.8.** La calculadora de riesgo de ROP que precisa tratamiento no es un sustituto de los programas de cribado actuales basados en la edad gestacional y el peso al nacer. Se trata de una herramienta adicional para identificar a aquellos neonatos ya incluidos en los programas de *screening*, que precisan un seguimiento más estrecho o la aplicación de tratamiento
- 6.9.** Se necesitan estudios con un mayor tamaño muestral, desarrollados en diferentes centros hospitalarios y sobre cohortes específicas de recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer, para confirmar estos hallazgos.

Anexo 1: CATÁLOGO DE ABREVIATURAS

Anexo 1: Catálogo de abreviaturas

AA: área avascular, avascular area.

BEAT-ROP: Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity

BOOST II: Oxygen Saturation Outcomes in Preterm Infants

BPD: displasia broncopulmonar, bronchopulmonary dysplasia.

CHOP-ROP: The Children's Hospital of Philadelphia Retinopathy of Prematurity Risk model

CIR: crecimiento intrauterino restringido.

CO-ROP: The Colorado-Retinopathy of prematurity model

COT: Canadian Oxygen Trial

CPAP: Dispositivo de presión continua en las vías respiratorias.

CRYO-ROP: The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study

DROP-ROP: Propranolol 0.2% eye micro-drops for retinopathy of prematurity

EG, GA: edad gestacional, gestational age.

ELGAN: Extremely Low Gestational Age Newborns

ETROP: The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study

DD: diámetros de disco, disc diameters.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

GPP, PWG: ganancia de peso postnatal, postnatal weight gain.

HOPE-ROP: High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity

ICROP: International Classification of Retinopathy of Prematurity.

LIGHT-ROP: The Effects of Light Reduction on Retinopathy of Prematurity

Min: mínimo.

Max: máximo.

NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration Study

OR: odds ratio.

OWL: Oxygen with Love.

PEG: pequeño para su edad gestacional.

PINT: The Premature in Need of Transfusion study

PN, BW: peso al nacer, birth weight.

Prob: probabilidad

RAINBOW: Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity

ROP: retinopatía del prematuro.

SG: semanas de gestación.

SUPPORT: Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial

STOP-ROP: Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity

UCIN, NICU: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, Neonatal Intensive Care Unit.

VM, MV: ventilación mecánica, mechanical ventilation.

VPP, PPV: valor predictivo positivo, positive predictive value.

+: enfermedad plus.

BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

1. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:262-284.
2. Hellström A, Smith LEH, Damman O. Retinopathy of prematurity. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8733):83-84.
3. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991.
4. Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(5):346-353.
5. Kinsey VE, Zacharias L. Retrolental fibroplasia. *JAMA - J Am Med Assoc.* 1949;139:572-578.
6. Arruga H. Retrolental fibroplasia. *Archivos Soc Oftalmol Hisp Am.* 1950;10(5):468-477.
7. Lelong M, Rossier A, Fontaine M, Lemasson C, Michelin J, Audibert. Retinal diseases in prematures; retroletal fibroplasia. *Arch Fr Pediatr.* 1952;9(9):897-914.
8. Moffat PM. Retrolental fibropasia. *Proc R Soc Med.* 1950;43(223).
9. Holm E. Retinopathy in premature infants (retrolental fibrosis of fibroplasia). *Ugeskr Laeger.* 1950;112(34):1186-1187.
10. Epstein B. Retrolental fibroplasia, cause of blindness in premature infants. *S Afr Med J.* 1950;24(15):275-276.

11. Crosse VM. Retrolental fibroplasia. *Ulster Med J.* 1952;21(1):32-35.
12. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: A preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1953;37(9):513-520.
13. Patz A, Isaac C. Michaelson Lecture. Ocul Circ Neovascularization. *Documenta Ophthalmologica Proceedings Series.* (1987) 3:10-10.
14. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: Retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1951;34(9):1249-1259.
15. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48-50.
16. Szewczyk TS. Retrolental fibroplasia. Etiology and prophylaxis. *Am J Ophthalmol.* 1952;35(3):301-311.
17. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1955;59:15-24.
18. Kinsey VE, Jacobus JT, Hemphill FM. Retrolental Fibroplasia: Cooperative Study of Retrolental Fibroplasia and the Use of Oxygen. *AMA J Dis Child.* 1956;92(4):395-397.
19. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE. Increased Survival of Low Birth Weight Infants: Impact on the Incidence of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 1989;84(3).
20. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, et al. Causes of Blindness and Visual Impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol.* 2012;57(2):149-177.
21. Romo-Aguas JC, González A, Meraz-Gutiérrez MP, Martínez-Castellanos MA. Retinopathy of prematurity: Incidence report of outliers based on international

- screening guidelines. *Int J Retin Vitro*. 2019;5(Suppl 1):53.
22. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):74-79.
 23. Chen Y, Feng J, Li F, Yin H, Liang J, Li X. Analysis of Changes in Characteristics of Severe Retinopathy of Prematurity Patients after Screening Guidelines Were Issued in China. *Retina*. 2015;35(8):1674-1679.
 24. 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*. 2014;252(10):1669-1677.
 25. Freitas AM, Mörschbacher R, Thorell MR, Rhoden EL. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity: A retrospective cohort study. *Int J Retin Vitro*. 2018;4(1).
 26. 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*. 2003;58(5):471-477.
 27. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-237.
 28. 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).
 29. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*. 2016;20(2):121-126.
 30. Gonçalves E, Násser LS, Martelli DR, et al. Incidência e fatores de risco para

- retinopatía da prematuridade em um serviço de referência brasileiro. *Sao Paulo Med J.* 2014;132(2):85-91.
31. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity from 2 neonatal intensive care units in a Hong Kong Chinese population. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2016;5(3):185-191.
 32. Ahuja A, Reddy YCV, Adenuga OO, Kewlani D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in South India: A prospective cohort study. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11(1):33-37.
 33. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik Di, Hirfanoglu IM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1711-1716.
 34. Gonzalez Bandres, C; Tejada Palacios, P; Pallas Alonso, CR; Martin Puerto, M; Cascales Nuñez, R; Lopez Garcia A et al. Retinopatía del prematuro: aspectos clínicos y epidemiológicos en nuestro medio. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1996;71:227-234.
 35. Martín Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatría.* 2003;58(2):156-161.
 36. Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(6):2020-2032.
 37. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of Prematurity: Two Distinct Mechanisms That Underlie Zone 1 and Zone 2 Disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):46-59.
 38. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, et al. Programa de cribado

- para la retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(5):184-188.
39. Paul Riordan E. Anatomía y embriología del ojo. In: *Oftalmología General*. 18th ed. McGraw Hill; 2012
 40. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans. Ophthal. Soc. United Kingdom*, Vol. LXVIII: 137, 1948.
 41. Cogan DG. Development and senescence of the human retinal vasculature. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1963;83:465–89.
 42. Tsang JKW, Liu J, Lo ACY. Vascular and neuronal protection in the developing retina: Potential therapeutic targets for retinopathy of prematurity. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17).
 43. Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. In: *Encyclopedia of the Eye*. Elsevier; 2010:9-15.
 44. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):377-406.
 45. Anderson B. Ocular effects of changes in oxygen and carbon dioxide tension. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:423-474.
 46. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
 47. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: Evidence that “physiological hypoxia” is the stimulus for normal retinal

- vasculogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(7):1201-1214.
48. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1217-1228.
49. Chan-Ling, Tailoi; B, Gock; J S. Supplemental oxygen therapy. Basis for noninvasive treatment of retinopathy of prematurity. | IOVS | ARVO Journals. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1995;36(7):1215-1230.
50. Binenbaum G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):261-270.
51. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:77-119.
52. Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-1916.
53. Hellgren G, Löfqvist C, Hård AL, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in relation to retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2016;79(1):70-75.
54. Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(6):452-482.
55. Molnar AEC, Rosén RM, Nilsson M, Larsson EKB, Holmström GE, Hellgren KM. Central macular thickness in 6.5-year-old children born extremely preterm is strongly associated with gestational age even when adjusted for risk factors. *Retina*. 2017;37(12):2281–8.

56. García-Serrano JL, Ramírez-García MC, Piñar-Molina R. Retinopathy of prematurity in multiple births: risk analysis for plus disease. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(4):191-198.
57. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The Role of Maternal Factors, Postnatal Nutrition, Weight Gain, and Gender in Regulation of Serum IGF-I among Preterm Infants. *Pediatr Res*. 2005;57(4):605-610.
58. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*. 2006;443(7112):700-704.
59. Good W V, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group on behalf of the ET for R of PC. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-248; discussion 248-50.
60. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1110-1118.
61. Terry TL. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Arch Ophthalmol*. 1945;33(3):203.
62. Good W V., Hardy RJ. Guest editorial: The multicenter study of early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP). *Ophthalmology*. 2001;108(6):1013-1014.
63. Kemper AR, Wade KC, Hornik CP, Ying GS, Baumritter A, Quinn GE. Retinopathy of prematurity risk prediction for infants with birth weight less than 1251 grams. *J Pediatr*. 2015;166(2):257-261.e2.
64. Wu T, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Xia B, Mu D. Retinopathy of prematurity among

- very low-birth-weight infants in china: Incidence and perinatal risk factors. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):757-763.
65. Keith CG, Doyle LW. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 1995;95(1):42-45.
66. Ryan H. Retrolental fibroplasia. A clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol*. 1952;35(3):329-342.
67. Patz A, Hoek LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952;35(9):1248-1253.
68. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc*. 1954;155(3):223-226.
69. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet (London, England)*. 1973;2(7835):954-956.
70. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104.
71. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17(3):229-234.
72. Rook D, Schierbeek H, van der Eijk AC, et al. Resuscitation of very preterm infants with 30% vs. 65% oxygen at birth: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:65.
73. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, et al. Neonatal risk factors for treatment-demanding retinopathy of prematurity: A Danish National Study. *Ophthalmology*. 2016;123(4):796-803.

74. Mehdi MKIM, Sage-Ciocca D, Challet E, Malan A, Hicks D. Oxygen-induced retinopathy induces short-term glial stress and long-term impairment of photoentrainment in mice. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(4):595-608.
75. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. 1995;1(10):1024-1028.
76. Bedrossian RH, Carmichael P, Ritter J. Retinopathy of prematurity (retrolental fibroplasia) and oxygen. Part I. Clinical study Part II. Further observations on the disease. *Am J Ophthalmol*. 1954;37(1):78-86.
77. Scott A, Fruttiger M. Oxygen-induced retinopathy: A model for vascular pathology in the retina. *Eye*. 2010; 24(3):416-21.
78. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2768365.
79. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, et al. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64325.
80. McGregor M Lou, Bremer DL, Cole C, et al. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: The High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity study. *Pediatrics*. 2002;110(3):540-544.
81. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Tarnow-Mordi W. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011;11:6.

82. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959-1969.
83. Wiwatwongwana A, Kersey JP, Gardiner JA. The effect of changing oxygen saturation protocols on the incidence of laser treatment for retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(6):585-589.
84. Chow LC, Wright KW, Sola A, et al. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339-345.
85. Sola A, Chow L, Rogido M. Retinopathy of prematurity and oxygen therapy: A changing relationship. *An Pediatr*. 2005;62(1):48-63.
86. Darlow BA, Husain S. Primary prevention of ROP and the oxygen saturation targeting trials. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):333-340.
87. Shah PK. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):35.
88. VanderVeen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower Oxygen Saturation Alarm Limits Decrease the Severity of Retinopathy of Prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(5):445-448.
89. Wallace DK, Veness-Meehan KA, Miller WC. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *J AAPOS*. 2007;11(2):170-174.
90. Sears JE, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A Change in Oxygen Supplementation Can Decrease the Incidence of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116(3):513-518.
91. Filho JBF, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks

- after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):831-836.
92. Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr*. 2015;58(2):52-59.
93. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F108-13.
94. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a New Retinopathy of Prematurity Screening Method Monitoring Longitudinal Postnatal Weight and Insulinlike Growth Factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):622.
95. Balogh Á, Derzbach L, Vannay Á, Vásárhelyi B. Lack of association between insulin-like growth factor I receptor G+3174A polymorphism and retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(8):1035-1038.
96. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):235.
97. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye*. 2012;26(3):400-406.
98. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA, et al. The Colorado-retinopathy of prematurity model (CO-ROP): Postnatal weight gain screening algorithm. *J AAPOS*.

- 2016;20(1):19-24.
99. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011;127(3).
 100. Yeung M. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth—from a clinical nutrition perspective. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):909-917.
 101. Canal NS. Alimentación del recién nacido. In: *Nutrición Pediátrica*. Caracas: Editorial Médica Panamericana; 2009:199-202.
 102. Glass P, Avery GB, Subramanian KNS, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS. Effect of Bright Light in the Hospital Nursery on the Incidence of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 1985;313(7):401-404.
 103. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1999;36(5):257-263.
 104. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: Natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1470-1476.
 105. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, Van Heuven WAJ, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-1576.
 106. Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol*.

- 2001;21(4):242-247.
107. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA. Retinopathy of prematurity: Evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol*. 1998;22(5):279-283.
 108. Batton DG, Roberts C, Trese M, Maisels MJ. Severe Retinopathy of Prematurity and Steroid Exposure. *Pediatrics*. 1992;90(4).
 109. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: A prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5.
 110. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2016;20(4):348-352.
 111. Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010;99(7):975-977.
 112. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Da Costa MC, Bonomo PP, Procianoy RS. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(3):216-20.
 113. 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;111(7):1317-1325.
 114. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda J V. Risk Factors in Retroental Fibroplasia. *Pediatrics*. 1980;65(6).
 115. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: The ELGAN study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1555-1563.
 116. Hussein MA, Coats DK, Khan H, et al. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *J*

- AAPOS. 2014;18(4):332-337.
117. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a Risk factor for retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;105(3):189-199.
 118. Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye*. 2017;31(6):924-930.
 119. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115(4):384-391.
 120. 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;35(3):365-373.
 121. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, et al. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. *Acta Biomed l'Ateneo Parm*. 1997;68(Suppl. 1):75-79.
 122. Termote J, Schalij-Delfos NE, Cats BP, Wittebol-Post D, Hoogervorst BR, Brouwers H. Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1996;85(12):1491-1496.
 123. Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, Tielsch JM. Calf Lung Surfactant Extract Prophylaxis and Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1992;99(4):531-536.
 124. Watterberg KL, Papile LA, Adamkin DH, et al. Policy statement - Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010;126(4):800-808.
 125. Marlow N. Reevaluating postnatal steroids for extremely preterm infants to prevent lung disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(13):1317-1318.

126. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*. 1999;104(3).
127. Termote J, Schalij-Delfos NE, Brouwers HAA, Donders ART, Cats BP. New developments in neonatology: Less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37(3):142-148.
128. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of Prematurity: Incidence and Risk Factors. *Pediatrics*. 1983;72(2).
129. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA. Influence on Retrolental Fibroplasia of intramuscular Vitamin E Administration During Respiratory Distress Syndrome. *Ophthalmology*. 1982;89(2):96-103.
130. 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):618-637.
131. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1893-1902.
132. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk Factors in the Development of Mild and Severe Retinopathy of Prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(5):449-453.
133. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-1030.
134. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: Patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(SUPPL. 1):15-16.
135. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr*.

- 1978;92(3):467-473.
136. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics*. 1985;76(3):339-344.
 137. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: Adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr*. 2012;161(4):689-694.e1.
 138. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):443-449.
 139. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119(6):1165-1174.
 140. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Modeling the innate immune response. *Am J Pathol*. 2015;185(1):4-16.
 141. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, et al. No Clinical Correlation Between Bilirubin Levels and Severity of Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39(3):151-156.
 142. Liu PM, Fang PC, Huang C Bin, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol*. 2005;22(2):115-120.
 143. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic

- factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(8):782-792.
144. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: Relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(1):89-119.
145. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001;21(1):21-26.
146. Sacks LM, Schaffer DB, Anday EK, Peckham GJ, Delivoria-Papadopoulos M. Retrolental Fibroplasia and Blood Transfusion in Very Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics*. 1981;68(6).
147. Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(3).
148. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domnguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges MD, Moretones-Suñol G. Administración precoz de eritropoyetina en el prematuro extremo, ¿factor de riesgo de la retinopatía del prematuro? *An Pediatr*. 2010;73(6):327-333.
149. Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, Girlando P, Zuppa AA. Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr*. 2000;159(8):627-628.
150. Xu XJ, Huang HY, Chen HL. Erythropoietin and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1355-1364.
151. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Hassan Murad M, Alahdab F. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(4).

152. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: *Anesthesia and Analgesia*. Vol 120. Lippincott Williams and Wilkins; 2015:1056-1059.
153. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101(4 I):654-657.
154. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990-996.
155. 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;59(1):78-83.
156. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-237.
157. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-1863.
158. Manzoni P, Farina D, Maestri A, et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(2):221-226.
159. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol*. 1994;4(4):271-278.
160. Kusuda T, Hikino S, Ohga S, et al. Genetic variation of vascular endothelial growth factor pathway does not correlate with the severity of retinopathy of

- prematurity. *J Perinatol*. 2011;31(4):246-250.
161. Cooke RWI, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(6):1712-1715.
 162. Enninga EAL, Nevala WK, Creedon DJ, Markovic SN, Holtan SG. Fetal Sex-Based Differences in Maternal Hormones, Angiogenic Factors, and Immune Mediators During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):251-262.
 163. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, et al. Genetic and environmental influences on retinopathy of prematurity. In: *Mediators of Inflammation*. Vol 2015. Hindawi Limited; 2015.
 164. Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, et al. Vascular development in the retina and inner ear: Control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*. 2004;116(6):883-895.
 165. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzler MK, Liu X, Trese MT. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(5):651-655.
 166. Hiraoka M, Berinstein DM, Trese MT, Shastry BS. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet*. 2001;46(4):178-181.
 167. Swan R, Kim SJ, Campbell JP, et al. The Genetics of Retinopathy of Prematurity: A Model for Neovascular Retinal Disease. *Ophthalmol Retin*. 2018;2(9):949-962.
 168. Shastry BS, Qu X. Lack of association of the VEGF gene promoter (-634 G→C and -460 C→T) polymorphism and the risk of advanced retinopathy of prematurity.

- Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(5):741-743.
169. Wu WC, Ong FSC, Kuo JZC, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina.* 2010;30(2):327-331.
170. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks. *J Ophthalmol.* 2014;2014.
171. Gagliardi L, Rusconi F, Bellù R, et al. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics.* 2014;134(1).
172. Sahay AS, Patil V V., Sundrani DP, et al. A longitudinal study of circulating angiogenic and antiangiogenic factors and AT1-AA levels in preeclampsia. *Hypertens Res.* 2014;37(8):753-758.
173. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(4):459-473.
174. Shulman JP, Weng C, Wilkes J, Greene T, Hartnett ME. Association of maternal preeclampsia with infant risk of premature birth and retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(9):947-953.
175. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PGB, Silveira RC, Procianoy RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2011;158(3):372-376.
176. Huang H-C, Yang H-I, Chou H-C, et al. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Population-Based Study. Hartnett ME, ed. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143248.
177. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between

- Maternal Diabetes and the Respiratory-Distress Syndrome in the Newborn. *N Engl J Med.* 1976;294(7):357-360.
178. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(5).
179. Zhao H, Wu L, Wang Y, et al. Nicotine promotes vascular endothelial growth factor secretion by human trophoblast cells under hypoxic conditions and improves the proliferation and tube formation capacity of human umbilical endothelial cells. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):406-413.
180. Blumenfeld LC, Siatkowski RM, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Retinopathy of prematurity in multiple-gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(2):197-203.
181. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, Gender, and Clinical Risk Index for Babies (CRIB) Score as Predictors of Severe Retinopathy of Prematurity. *J AAPOS.* 2006;10(3):253-261.
182. Liu L, Tian T, Zheng CX, et al. Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. *World J Pediatr.* 2009;5(4):304-307.
183. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol.* 2001;21(6):356-362.
184. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev.* 2013;89(SUPPL.1):S64-S68.
185. Heller CD, O'Shea M, Yao Q, et al. Human milk intake and retinopathy of

- prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007;120(1):1-9.
186. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, Takahashi S, Kajino M, Takase M, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2007;49(6):894–7.
187. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: A significant update. *J Perinatol*. 2016;36(11):913-920.
188. Zhou J, Shukla V V., John D, Chen C. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1576-e1586.
189. Owens WC, Owens EU. Retrolental Fibroplasia in Premature Infants; studies on the prophylaxis of the disease; the use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol*. 1949;32(12):1631-1637.
190. Akyüz-Ünsal Aİ, Key Ö, Güler D, et al. Retinopathy of prematurity risk factors: Does human milk prevent retinopathy of prematurity? *Turk J Pediatr*. 2019;61(1):13-19.
191. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group and the National Eye Institute, Bethesda M. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(4):471-479.
192. BOOST-II Australia and United Kingdom Collaborative Groups. Outcomes of Two Trials of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2016;374(8):749-760.
193. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, et al. Respiratory outcomes of the surfactant

- positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr.* 2014;165(2).
194. Schmidt B, Roberts RS, Whyte RK, et al. Impact of study oximeter masking algorithm on titration of oxygen therapy in the Canadian oxygen trial. *J Pediatr.* 2014;165(4):666-671.e2.
195. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos E V., et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(20):2111-2120.
196. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: The ELGAN study. *Neonatology.* 2011;99(2):104-111.
197. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, et al. Early Postnatal IGF-1 and IGFBP-1 Blood Levels in Extremely Preterm Infants: Relationships with Indicators of Placental Insufficiency and with Systemic Inflammation. *Am J Perinatol.* 2019;36(14):1442-1452.
198. Hellström A, Hård A-L, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* 2009;123(4):e638-45.
199. Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LEH. Longitudinal Postnatal Weight Measurements for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(4):443.
200. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(12):1560-1565.
201. Binenbaum G, Ying GS, Tomlinson LA. Validation of the Children's Hospital of

- Philadelphia Retinopathy of Prematurity (CHOP ROP) model. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(8):871-877.
202. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in need of transfusion (pint) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149(3):301-307.e3.
203. Cao JH, Wagner BD, Cerda A, et al. Colorado retinopathy of prematurity model: A multi-institutional validation study. In: *Journal of AAPOS.* Vol 20. Mosby Inc.; 2016:220-225.
204. McCourt EA, Ying GS, Lynch AM, et al. Validation of the Colorado retinopathy of prematurity screening model. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(4):409-416.
205. Van Den Akker-Van Marle ME, Van Sorge AJ, Schalijs-Delfos NE. Cost and effects of risk factor guided screening strategies for retinopathy of prematurity for different treatment strategies. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):706-712.
206. Pivodic A, Hård AL, Löfqvist C, et al. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(1):21-29.
207. Mills MD. Evaluating the cryotherapy for retinopathy of prematurity study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol.* 2007;125(9):1276-1281.
208. Stahl A. Review of clinical trials in retinopathy of prematurity: Current state and future perspectives. *Ophthalmologe.* 2018;115(6):456-463.
209. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-615.
210. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent

- Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845-1855.
211. Kennedy KA, Mintz-Hittner HA, BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;22(1):61-65.e1.
212. Stahl A, Lepore D, Fielder A, 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*. 2019;394(10208):1551-1559.
213. Filippi L, Cavallaro G, Berti E, et al. Propranolol 0.2% eye micro-drops for retinopathy of prematurity: A prospective phase IIb study. *Front Pediatr*. 2019;7(MAY):180.
214. Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico para la Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro. Recommendations for Retinopathy of Prematurity screening in at-risk populations. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(1):71-76.
215. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye*. 2009;23(11):2137-2139.
216. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
217. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-195.
218. Jefferies AL, Hilliard RI, Peliowski-Davidovich A, Sorokan ST, Whyte HEA, Whyte

- RK. Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2010;15(10):667.
219. Jefferies AL, Society CP, Committee F and N. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health*. 2016;21(2):101.
220. Akman I, Demirel U, Yenice Ö, Ilerisoy H, Kazokoğlu H, Özek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(5):931-937.
221. Suelves AM, Shulman JP. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye Brain*. 2016;8:37-43.
222. Preslan MW BJ. Regression pattern in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31(3):172-176.
223. Ni Y-Q, Huang X, Xue K, et al. Natural Involution of Acute Retinopathy of Prematurity Not Requiring Treatment: Factors Associated With the Time Course of Involution. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2014;55(5):3165.
224. Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, et al. A protocol for the treatment of retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2013;88(6):231-236.
225. Kwon JY, Ghodasra DH, Karp KA, et al. Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2012;16(4):350-353.
226. Hansen ED, Hartnett ME. A review of treatment for retinopathy of prematurity. *Expert Rev Ophthalmol*. 2019;14(2):73-87.
227. 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;109(5):936-941.
228. Sears JE, Sonnie C. Anatomic Success of Lens-Sparing Vitrectomy with and without Scleral Buckle for Stage 4 Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(5):810-813.
229. Yu YS, Kim SJ, Kim SY, Choung HK, Park GH, Heo JW. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 and stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol*. 2006;20(2):113-117.
230. Nudleman E, Robinson J, Rao P, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Long-term outcomes on lens clarity after lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122(4):755-759.
231. Solans Pérez de Larraya AM, Ortega Molina JM, Fernández JU, et al. Retinal vascular speed <0.5 disc diameter per week as an early sign of retinopathy of prematurity requiring treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(4):441-445.
232. 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.
233. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):143-154.
234. Chen F, Cheng D, Pan J, et al. The efficacy and safety of Retcam in detecting neonatal retinal hemorrhages. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1).
235. Chaves-Samaniego MJ, Chaves-Samaniego MC, Muñoz Hoyos A, García Serrano JL. New evidence on the protector effect of weight gain in retinopathy of prematurity. *An Pediatr*. 2020.

236. Garcia-Serrano JL, Uberos Fernández J, Anaya-Alaminos R, 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;54(6):397-401.
237. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, et al. Interneonatal Intensive Care Unit Variation in Growth Rates and Feeding Practices in Healthy Moderately Premature Infants. *J Perinatol*. 2005;25(7):478-485.
238. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish county. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(1):38-41.
239. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2019;14(7).
240. Amon E, Anderson GD, Sibai BM, Mabie WC. Factors responsible for preterm delivery of the immature newborn infant (≤ 1000 gm). *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1143-1148.
241. Allegaert, Vanhole, Casteels, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;7(1):34-37.
242. Sáenz De Pipaón Marcos M. El crecimiento intrahospitalario del recién nacido de muy bajo peso en España. *An Pediatr*. 2008;68(3):203-205.
243. Paisán Grisolí L, Sota Busselo I, Muga I. El recién nacido de bajo peso. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología; 2008. p. 78–9.
244. García-Muñoz Rodrigo F, Figueras Aloy J, Saavedra Santana P, García-Alix A.

- Crecimiento posnatal hasta el alta hospitalaria en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatría*. 2017;87(6):301-310.
245. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: Involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res*. 2001;50(6):732-736.
246. Hellström A, Engström E, Hård A-L, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016-1020.
247. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal Postnatal Weight and Insulin-like Growth Factor I Measurements in the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711.
248. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35(48):6492-6500.
249. Cummings JJ, Polin RA. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2016;138(2).
250. Flynn JT. The premature retina: A model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye*. 1992;6(2):161-165.
251. 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;113(9):1547-1552.
252. Chaves-Samaniego MJ, Gómez Cabrera C, Chaves-Samaniego MC, et al. Multicenter validation study of the WINROP algorithm as a method for detecting retinopathy of prematurity. *J Matern Neonatal Med*. September

- 2018:1-5.
253. Wu C, Löfqvist C, Smith LEH, VanderVeen DK, Hellström A, WINROP Consortium for the. Importance of Early Postnatal Weight Gain for Normal Retinal Angiogenesis in Very Preterm Infants. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):992-999.
254. Hered RW, Gyland EA. The Retinopathy of Prematurity Screening Examination: Ensuring a Safe and Efficient Examination While Minimizing Infant Discomfort. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs*. 2010;29(3):143-151.
255. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(5):425-428.
256. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711-1718.
257. Timkovic J, Pokryvkova M, Janurova K, Barinova D, Polackova R, Masek P. Evaluation of the WinROP system for identifying retinopathy of prematurity in Czech preterm infants. *Biomed Pap*. 2016;161(1):111-116.
258. Sun H, Kang W, Cheng X, et al. The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology*. 2013;104(2):127-132.
259. Koçak N, Niyaz L, Ariturk N. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in preterm infants. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;20(6):486-489.
260. Piyasena C, Dhaliwal C, Russell H, et al. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the WINROP algorithm in a birth cohort in South East Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(1):F29-33.

261. Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, et al. The Specificity of the WINROP Algorithm Can Be Significantly Increased by Reassessment of the WINROP Alarm. *Neonatology*. 2015;108(2):152-156.
262. Tabarez-Carvajal AC, Montes-Cantillo M, Unkrich KH, Trivedi RH, Peterseim MMW. Retinopathy of prematurity: screening and treatment in Costa Rica. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1709-1713.
263. Chaves-Samaniego MJ, García Castejón M, Chaves-Samaniego MC, et al. Risk Calculator for Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment. *Front Pediatr*. 2020;8:529639.
264. Melia BM. Time to Consider Adoption of New Retinopathy of Prematurity Screening Guidelines in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(1):38-39.
265. Hutchinson AK, Melia M, Yang MB, et al. Clinical models and algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016;123(4):804-816.
266. Dhaliwal C, Fleck B, Wright E, Graham C, McIntosh N. Incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, Scotland, from 1990 to 2004. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F422-6.
267. Prolonged Apnea. Task Force on Prolonged Apnea. *Pediatrics*. 1978; 61 (4):651-652.
268. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801-810.
269. Fleck BW. Where is the junction of zone 2 and zone 3 temporal retina in RetCam

- images of acute retinopathy of prematurity? *Eye*. 2015;29(7):981.
270. Jayadev C, Vinekar A, Bharamshetter R, 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;67(6):846-853.
271. Montgomery KS. Apgar Scores: Examining the Long-term Significance. *J Perinat Educ*. 2005;9(3):5-9.
272. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1723-9.
273. Elder DE, Campbell AJ, Galletly D. Current definitions for neonatal apnoea: Are they evidence based? *J Paediatr Child Health*. 2013;49(9):E388-E396.
274. 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;104(3 I):514-518.
275. 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*. 2017;31(10):1451-1455.
276. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1).
277. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-264.
278. Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(2):73-82.
279. Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(6):596-599.
280. Huang HM, Lin SA, Chang YC, Kuo HK. Correlation between periventricular

- leukomalacia and retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(6):980-984.
281. Good W V., Flynn JT, Flach AJ, Cibis GW, Raab EL, Beauchamp GR. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-250.
282. Good W V, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1378-1382.
283. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam Imaging for Retinopathy of Prematurity Screening. *J AAPOS*. 2006;10(2):107-111.
284. Calvo CM, Hartnett ME. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. *Int J Retin Vitre*. 2018;4(1).
285. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Does Bevacizumab Alter Vascularization Potential in Retinopathy of Prematurity? *Ophthalmology*. 2016;123(9):2042-2043.
286. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone i and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):507-512.
287. Binenbaum G, Tomlinson LA, De Alba Campomanes AG, et al. Validation of the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Screening Criteria. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(1):31-37.
288. Luttj GA, McLeod DS. Development of the hyaloid, choroidal and retinal vasculatures in the fetal human eye. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:58-76.

289. Gariano RF. Special features of human retinal angiogenesis. *Eye (Lond)*. 2010;24(3):401-7.
290. Van Sorge AJ, Termote JUM, Simonsz HJ, et al. Outcome and quality of screening in a nationwide survey on retinopathy of prematurity in the Netherlands. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(8):1056-1060.
291. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al. Retinopathy of Prematurity: A Randomized, Prospective Trial of Transcutaneous Oxygen Monitoring. *Ophthalmology*. 1987;94(6):630-638.
292. Ying GS, 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;133(3):304-311.
293. Gopal L. Commentary: 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;67(6):853-854.
294. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;38(7):397-432.
295. Anaya-Alaminos R, García-Serrano JL, Cantero-Hinojosa J. Prenatal and postnatal factors increase risk of severe ROP. *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(6):635-636.
296. Ortega-Molina JM, Solans Perez de Larraya A, et al. Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Associated with Delayed Retinal Vascular Development. *Iran J Pediatr*. 2017;27(4):37642.

297. 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):618-637.
298. Darlow BA, Vento M, Beltempo M, et al. Variations in Oxygen Saturation Targeting, and Retinopathy of Prematurity Screening and Treatment Criteria in Neonatal Intensive Care Units: An International Survey. *Neonatology*. 2018;114(4):323-331.
299. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: A risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4(6):343-347.
300. Bowe T, Nyamai L, Ademola-Popoola D, et al. The current state of retinopathy of prematurity in India, Kenya, Mexico, Nigeria, Philippines, Romania, Thailand, and Venezuela. *Digit J Ophthalmol DJO*. 2019;25(4):49-58.

