

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

RETINOPATÍA DEL PREMATURO FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y PRONÓSTICOS.

PRESENTADA POR:

D. RAFAEL RUIZ CANO

DIRECTORES:

PROF. ANGEL NOGALES ESPERT

DR. EMETERIO PINA HURTADO



X-53-380646-0



BIBLIOTECA

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros de los Servicios de Pediatría y Oftalmología, en especial al Dr. Roque Tébar por las facilidades prestadas en la recogida de los datos, a Pas y a Ana por las de la obtención de las Historias Clínicas.

A mis directores de tesis, el Dr. Emeterio Pina y el Profesor Angel Nogales, quienes, con su apoyo y disponibilidad permanente, han transformado la realización de esta tesis, en una grata e inolvidable experiencia y que, sin ellos, no habría sido posible su finalización.

Al Dr. Alfredo Marco Maciá por prestarme, una parte de sus grandes conocimientos estadísticos.

A Paco y José Manuel, bibliotecarios del Hospital, por su inestimable ayuda en la recogida de la bibliografía.

A Vicente, fotógrafo del Hospital, por su apoyo iconográfico.

A Candi, Celia y Pablo

A quienes tanto quiero

Por su paciencia y comprensión

ÍNDICE

ÍNDICE

1. TABLA DE ABREVIATURAS	1
2. ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS	2
3. ÍNDICE DE TABLAS	4
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1. Definición	7
4.2. Resumen histórico	8
4.3. Epidemiología	12
4.3.1. Frecuencia	12
4.4. Etiopatogenia	16
4.4.1. Fisiopatología	17
4.4.2. Etiología.....	20
4.4.2.1. Grado de inmadurez vascular	20
4.4.2.2. Oxígeno.....	21
4.4.2.3. Factores tisulares.....	25
4.4.2.3.1. Vitamina E	25
4.4.2.3.2. Dióxido de carbono.....	26
4.4.2.3.3. Indometacina	26
4.4.2.3.4. Corticoides.....	27
4.4.2.3.5. Surfactante	27
4.4.2.3.6. Sangre y productos hemáticos	27
4.4.2.3.7. Otros	28
4.4.2.4. Factores ambientales / luminosidad.....	29
4.5. Clínica.....	30
4.5.1. Edad de inicio	30
4.5.2. Clasificación internacional	30

4.5.3. Evolución	35
4.5.3.1. Cronología de la evolución natural de la enfermedad	35
4.5.3.2. RP aguda que remite	36
4.5.3.3. RP aguda que progresa	37
4.5.3.3.1. Graves	37
4.5.3.3.2. Intermedias	37
4.5.3.4. Manifestaciones tardías de la RP	38
4.5.3.4.1. Remisión sin cicatriz	38
4.5.3.4.2. Remisión con cicatriz	38
4.5.3.4.3. Desprendimientos de retina	38
4.6. Diagnóstico	40
4.6.1. Técnica del examen oftalmológico	41
4.6.2. Tiempo y sujeto del examen	41
4.7. Diagnóstico diferencial	43
4.8. Tratamiento	45
4.8.1. Profiláctico	45
4.8.2. Experimental	46
4.8.3. Curativo local	46
4.8.3.1. Estadíos iniciales	46
4.8.3.2. Estadíos avanzados	49
4.9. Pronóstico	50
5. OBJETIVOS	52

6. MATERIAL Y MÉTODOS	53
6.1. Material.....	53
6.1.1. Población de estudio.....	53
6.1.2. Variables	54
6.2. Método.....	55
6.2.1. Recogida de datos	55
6.2.1.1. Aparatos	55
6.2.1.2. Protocolo del Servicio de Oftalmología.....	56
6.2.2. Estadística.....	57
6.2.2.1. Estadística descriptiva	57
6.2.2.2. Estadística analítica.....	58
6.2.2.3. Análisis univariante.....	58
6.2.2.4. Análisis multivariante	58
7. RESULTADOS.....	60
7.1. Análisis descriptivo	64
7.1.1. Variables continuas	64
7.1.2. Variables categóricas	67
7.2. Análisis univariante.....	73
7.2.1. Variables continuas	73
7.2.2. Variables categóricas	75
7.3. Análisis multivariante	82
8. DISCUSIÓN	87
9. CONCLUSIONES	102
10. BIBLIOGRAFÍA	103

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BPEG _____ bajo peso para su edad gestacional.

CIR _____ crecimiento intrauterino retardado.

DRI _____ dificultad respiratoria inmediata.

EC _____ edad cronológica.

EG _____ edad gestacional.

EPC _____ edad corregida postconcepcional.

LN _____ longitud al nacer.

PCN _____ perímetro cefálico al nacer.

PEEG _____ peso elevado para su edad gestacional.

PRN _____ peso de recién nacido.

RNPT _____ recién nacido pretérmino.

RNT _____ recién nacido a término.

RP _____ retinopatía del prematuro.

2. ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

2. ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

2.1. FIGURAS

1. Figura 1: zonas oculares _____	31
2. Figura 2: estadio 1 _____	32
3. Figura 3: estadio2 _____	33
4. Figura 4: estadio 3 _____	33
5. Figura 5: estadio 4a _____	34
6. Figura 6: estadio 5 _____	34
7. Figura 7: pulsioxímetro _____	40
8. Figura 8: útiles para explorar el fondo de ojo _____	55
9. Figura 9: incubadora y respirador _____	55
10. Figura 10: prematuro _____	55

2.2. GRÁFICOS

1. Gráfico 1: incidencia mundial de la RP _____	14
2. Gráfico 2: frecuencia de RP en nuestro estudio _____	60
3. Gráfico 3: % de cirugía en RP _____	60
4. Gráfico 4: distribución por zona afectada y estadios _____	61
5. Gráfico 5: incidencia semestral _____	62
6. Gráfico 6: incidencia mensual _____	63
7. Gráfico 7: incidencia por EG _____	65
8. Gráfico 8: incidencia por PRN _____	66
9. Gráfico 9: cirugía de RP por EG _____	66
10. Gráfico 10: zona afectada _____	69

11. Gráfico 11: zona afectada por EG _____	69
12. Gráfico 12: estadios _____	70
13. Gráfico 13: estadio por EG _____	70
14. Gráfico 14: tiempo total de oxigenoterapia en RP _____	71
15. Gráfico 15: tiempo de ventilación mecánica en RP _____	71
16. Gráfico 16: tiempo desde el cese del O ₂ al diagnóstico __	72
17. Gráfico 17: edad cronológica al diagnóstico _____	72

3. ÍNDICE DE TABLAS

3. ÍNDICE DE TABLAS

I.	TABLA 1: estudio multicéntrico americano (CRYO-ROP) _____	13
II.	TABLA 2: frecuencia en distintos países _____	15 y 86
III.	TABLA 3: hoja de recogida de datos _____	59
IV.	TABLA 4: afectación por zonas y estadios _____	61
V.	TABLA 5: variables continuas. Análisis descriptivo _____	64
VI.	TABLA 6: edad gestacional de los afectados _____	64
VII.	TABLA 7: peso al nacer de los afectados _____	65
VIII.	TABLA 8: variables categóricas. Análisis descriptivo _____	68
IX.	TABLA 9: variables continuas. Análisis univariante _____	74
X.	TABLA 10: variables categóricas. Análisis univariante. Resumen ____	75
XI.	TABLA 11: Análisis univariante. Sexo _____	76
XII.	TABLA 12: Análisis univariante. Embarazo gemelar _____	76
XIII.	TABLA 13: Análisis univariante. Tipo de parto _____	76
XIV.	TABLA 14: Análisis univariante. Dificultad respiratoria _____	77
XV.	TABLA 15: Análisis univariante. Hiperoxia mantenida _____	77
XVI.	TABLA 16: Análisis univariante. Hipoxia mantenida _____	77
XVII.	TABLA 17: Análisis univariante. Fluctuación del PaO ₂ _____	78
XVIII.	TABLA 18: Análisis univariante. Acidosis _____	78
XIX.	TABLA 19: Análisis univariante. Anemia _____	78
XX.	TABLA 20: Análisis univariante. Transfusiones _____	79
XXI.	TABLA 21: Análisis univariante. Cardiopatía _____	79
XXII.	TABLA 22: Análisis univariante. Ecografía cerebral _____	79
XXIII.	TABLA 23: Análisis univariante. sepsis _____	80
XXIV.	TABLA 24: Análisis univariante. Tiempo total de O ₂ _____	80

XXV. TABLA 25: Análisis univariante. Tiempo de ventilación mecánica	81
XXVI. TABLA 26: Análisis multivariante. Resultados definitivos	84
XXVII. TABLA 27. Probabilidad de desarrollar RP	86
XXVIII. TABLA 28: Análisis univariante por distintos autores	94
XXIX. TABLA 29. Análisis multivariante por distintos autores	96
XXX. TABLA 30: Indicaciones de examen del fondo de ojo	100

4. INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro es una de las secuelas más frecuentes de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. En los últimos años su importancia ha aumentado debido a que:

1. Se ven más lactantes con RP debido a la mayor supervivencia de los grandes prematuros (la incidencia de RP en los que pesan al nacer menos de 750 gr es del 90%).
2. Puede y debe efectuarse un tratamiento en el momento adecuado.
3. Con el crecimiento, pueden aparecer complicaciones tardías que, en algunos casos, podrían haberse evitado.

De manera que, la RP, puede provocar la pérdida total de la visión entre el 2 y el 4% de los que pesan menos de 900 gramos al nacer.

4.1. DEFINICIÓN ⁽¹⁾

La retinopatía del prematuro (RP) es una enfermedad de etiopatogenia desconocida, que afecta a los vasos retinianos en desarrollo de los prematuros, aunque no exclusivamente, y que puede curar completamente o, por el contrario, dejar una banda de secuelas que va desde la miopía, hasta la ceguera por desprendimiento de retina. Se presenta en **dos fases** que se superponen en algún grado:

1. Una **fase aguda** (fase retiniana) en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa respuesta retiniana a una lesión. Cursa con una primera etapa vasoconstrictiva y vasoobliterativa y una segunda vasoproliferativa.
2. Una proliferación **tardía o crónica** de membranas hacia el vítreo (fase retinovitrea), durante la cual, se presentan desprendimientos por tracción de la retina, ectopia y cicatrización de la mácula, así como pérdida considerable de la agudeza visual.

Más del 90% de los casos de RP aguda se resuelven espontáneamente curando con mínima cicatrización y poca o ninguna pérdida de la visión, mientras menos del 10% de los ojos afectados sufren cicatrización importante.

Aunque los términos retinopatía del prematuro y fibroplasia retrolental se usan indistintamente, es más lógico denominar retinopatía a todas las etapas del proceso, y fibroplasia, a las fases más graves con proliferación y fibrosis vitreoretiniana, que se manifiestan clínicamente por la presencia de tejido anómalo retrocristaliniano ⁽²⁾.

4.2. RESÚMEN HISTÓRICO

La RP, aunque no se identificaba como tal, ocurría antes de 1940. Así, según Unsworth ⁽³⁾ ya fue descrito un caso en 1820, pero no se identificó como una nueva patología hasta 1942 por Terry ⁽⁴⁾, quien la describió como una forma especial de persistencia del vítreo primario. Desde entonces hasta la actualidad, podemos diferenciar cuatro periodos.

1. Primer periodo: desde la primera descripción de la enfermedad, hasta que se la relacionó, a principios de los cincuenta, con el oxígeno que, por aquel entonces, se aplicaba frecuentemente de manera poco controlada. Se presentó como una nueva epidemia de ceguera. Flynn ⁽¹⁾ cita que Silverman calculó que en este decenio se produjeron 7000 ciegos en Estados Unidos y 10000 en todo el mundo. Se publicaron multitud de casos (el mismo Terry describió 117 nuevos casos entre 1942 y 1945) y se buscó, sin éxito, la causa de esta nueva enfermedad ⁽⁵⁾. Fueron Owens y Owens ⁽⁶⁾ quienes realizaron la primera clasificación de la RP, al observar varios estadios de retinopatía, en 200 prematuros examinados con oftalmoscopio directo. Estos mismos autores la catalogaron como una retinopatía con proliferación neovascular, que era la causante del desprendimiento de retina y de las membranas retrolentales típicas.
2. Segundo periodo: abarca la década de los cincuenta y la de los sesenta. En este tiempo se estableció la relación entre el O₂ y la RP

y se perfeccionaron diversas técnicas y aparatos para el mejor control de su administración. La primera en relacionar la oxigenoterapia con la aparición de retinopatía, fue K. Campbell ⁽⁷⁾ en 1951, al observar diferencias en la frecuencia de la enfermedad en tres hospitales con diferente aplicación del oxígeno. Estos hallazgos, que hacían responsable de la enfermedad al oxígeno, fueron apoyados por Patz ⁽⁸⁾, en un estudio prospectivo y por varios autores en otro estudio multicéntrico dirigido por Kinsey ⁽⁹⁾. Sin embargo, al restringir el O₂, se observó un aumento del daño cerebral y de la mortalidad en los prematuros, sin desaparecer, como contrapartida, las etapas terminales graves de la RP. Cross ⁽¹⁰⁾ calculó que por cada caso prevenido de ceguera por RP, 16 lactantes murieron en Estados Unidos por falta de oxígeno. No obstante, el número total de los niños afectados por esta enfermedad disminuyó claramente.

3. Tercer periodo: década de los setenta. Como consecuencia del desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros fue aumentando. También lo hizo la de la RP, y se hizo patente que el oxígeno no era el único factor de riesgo. Así, se pensó, que la RP tenía un origen multifactorial y se consideraron como otras posibles etiologías ⁽¹¹⁾ las siguientes: carácter inmaduro de la retina y otros órganos, déficit de vitamina E, hiperoxia, hipoxia, hipercapnia, apnea, acidosis, sepsis, infecciones, etc.

4. Cuarto periodo: desde finales de los setenta hasta la actualidad. Con el uso generalizado del oftalmoscopio indirecto y los depresores esclerales se logra visualizar toda la retina, pudiendo decir con certeza cuando está totalmente vascularizada y por lo tanto, cuando no son necesarias nuevas revisiones o cuando, en otras palabras, ya no existe el riesgo de desarrollar la RP, si no lo había hecho previamente. En este periodo también se cambia la denominación de la enfermedad, llamándose “retinopatía del prematuro”, reservando el término de “fibroplasia retrolental” para las fases terminales de la enfermedad, en las que existe leucocoria. También surge la necesidad de consensuar un diagnóstico común por estadios a escala internacional y la aplicación del tratamiento en un estadio determinado, para lo que se reúnen en varias ocasiones un comité de expertos. Frutos de estas reuniones han sido:

- a. Clasificación internacional de 1984 ⁽¹²⁾ y 1987 ⁽¹³⁾.
- b. Protocolo de actuación de 1997 ⁽¹⁴⁾.
- c. Utilización de la crioterapia de 1993 ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la etiología, el asunto no está clarificado del todo, y aunque se está de acuerdo en que es multifactorial, se cuestiona el papel preponderante atribuido hasta entonces a la administración del oxígeno ⁽¹⁶⁾. En contraste con los decenios de 1940 y 1950, cuando los lactantes más sanos expuestos a un ambiente rico en oxígeno parecían ser los más susceptibles, en la unidad de cuidados

intensivos neonatales de la actualidad los niños más enfermos con el menor peso al nacer son los más susceptibles de padecer la RP. El peso al nacer abruma literalmente todas las demás variables de riesgo de la enfermedad ⁽¹⁾.

4.3. EPIDEMIOLOGÍA

4.3.1 FRECUENCIA

Basándonos en un estudio multicéntrico ⁽¹⁷⁾ publicado en 1991, en el que revisaron a 4099 lactantes con menos de 1250 gramos de peso al nacer, diremos que más del 90% de los que pesaron menos de 750 gramos al nacer presentaron algún grado de RP. Afortunadamente muchos curan solos, el 40% presenta una enfermedad moderadamente severa y tan solo el 18% una RP severa. Tanto la frecuencia como la severidad de la RP aumentaba cuanto menor era el peso o la edad gestacional. El sexo no afectó la incidencia de la enfermedad, mientras que los partos no gemelares y el nacer en el hospital definitivo (no trasladado), reducen significativamente el riesgo de padecer retinopatía severa. (Tabla I).

TABLA I

Subgrupos	Nº total	RP	Estadio I	Estadio II	Estadio III
		(%)	(%)	(%)	(%)
Total	4099	65.8	25.2	21.7	18.3
PRN					
<750	647	90.0	19.5	32.8	37.4
750 – 999	1590	78.2	28.6	27.2	21.9
1000–1250	1862	46.9	24.3	13.2	8.5
EG					
<27	1794	83.4	24.7	29.7	28.9
28-31	2027	55.3	26.5	16.8	10.9
>32	278	29.5	18.7	60.1	3.6
Sexo					
Varón	1970	66.4	24.4	22.4	18.9
Mujer	2129	65.3	26.0	21.0	17.7
Gemelos					
No	3335	66.0	26.0	21.5	17.8
Sí	764	65.1	21.7	22.5	20.4

Otras frecuencias observadas en distintos países se ven reflejadas en el siguiente gráfico ⁽¹⁸⁻³⁵⁾ (Gráfico I) y en la Tabla II ⁽¹⁸⁻⁴⁴⁾ comparadas con las de la presente tesis.

Gráfico nº 1

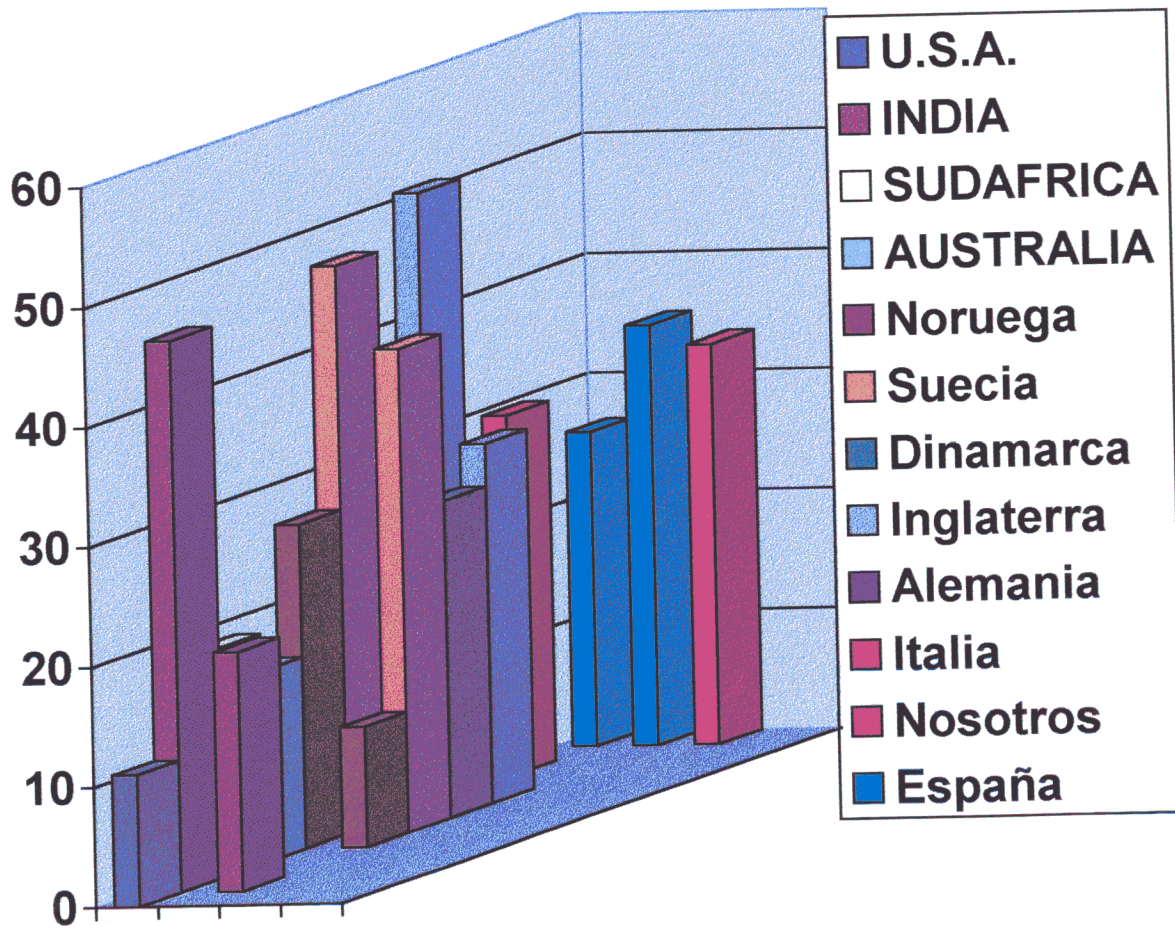


TABLA II

País/ciudad	<1500g / <32s	<1250 gr	<1000 gr	<30s
	%	%	%	%
USA				
Texas	48			
Pittsburg		34		
Canadá		53		
Israel			68	
Australia	16			60
Sudáfrica	19.2			
Inglaterra				
Londres	30 / 21			
Liverpool	51			
Italia				
Pavia	30			
Multicéntrico				36.5
Dublín	12 (<1750g)			
Noruega	27 / 10.1			
Dinamarca	26.5			
Suecia	47.4 / 40.4			
Singapur		34.4		
La India				
Nueva Delhi	20			
Bangalore	46			
España				
Madrid	35			
Mallorca	26.2			
Córdoba				70
Nosotros	33.3	46.6	43.8	53.3

4.4. ETIOPATOGENIA

La RP es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos recién formados, por lo que es importante revisar brevemente la formación de los vasos sanguíneos en la retina. Según la teoría de Ashton ⁽⁴⁶⁾, las células fusiformes mesenquimatosas (spindle cells), son las precursoras vasculares que proceden de la vaina de la arteria hialoidea y surgen del disco óptico a las 16 semanas de embarazo. Desde aquí, recorren la superficie retiniana en forma de onda, llegando al extremo de la retina, la ora serrata, del lado nasal, hacia las 36 semanas de embarazo. Como la papila está situada nasalmente con relación al centro de la retina, el espacio retiniano de la zona temporal es mayor, por lo que cuando ha acabado la vascularización de la zona nasal (hacia el octavo mes) queda en el sector temporal un área semilunar aún no vascularizada. Esta zona no acaba de vascularizarse hasta el noveno mes, y en algunos niños nacidos a término aún no ha finalizado este proceso. Este hecho explicaría los casos de retinopatía aparecidos en niños no prematuros y la preponderancia de la enfermedad en la retina temporal. El precursor vascular, mesénquima, crece en la capa de fibras nerviosas de la retina para formar unos cordones que se organizarían en forma de red, para más tarde canalizarse formando así los primeros vasos. En su borde de salida hay una delicada red de capilares, similar a una malla de alambre que, por absorción y remodelación, da origen a arterias y venas maduras rodeadas por una malla capilar ⁽⁴⁷⁾.

Hay que señalar que hay una gran variación individual en el grado de vascularización, así como el hecho relativamente frecuente de que el nivel de

madurez vascular no es simétrico en ambos ojos. Como cuanto mayor es el grado de inmadurez vascular más propensión hay a la aparición de retinopatía estos casos de asimetría tienden a cursar con diferente afectación entre un ojo y otro ⁽²⁾.

4.4.1. FISIOPATOLOGÍA

Durante el tiempo en que están creciendo, los vasos son especialmente vulnerables a las lesiones y se pueden obliterar por varios agresores (radicales libres de oxígeno ⁽⁴⁸⁾, disminución del pH o de la temperatura).

Para explicar las observaciones oftalmoscópicas, Flynn y colaboradores ^{(49) (50)} postularon la siguiente secuencia.

- A. Una *lesión* producida por agentes dañinos destruye el endotelio vascular en su parte más vulnerable, es decir, en donde acaba de diferenciarse del mesénquima para formar una red capilar primitiva (las células migratorias más periféricas son las que están sometidas a la acción de los radicales libres de oxígeno producidos en la coroides, en caso de hiperoxia).
- B. Dos tejidos, el mesénquima y las arterias y venas maduras, *sobreviven* y se *unen* a través de los pocos conductos vasculares remanentes. La supervivencia de estos tejidos constituye la respuesta o reacción vascular a la agresión. Forman una estructura que sustituye el lecho capilar destruido: el cortocircuito arteriovenoso en el mesénquima.
- C. El *cortocircuito arteriovenoso en el mesénquima*. Esta peculiar estructura vascular, que no se ve en otra retinopatía y forma una línea de demarcación definida entre la retina vascular y la avascular, está

compuesta de un nido de células endoteliales mesenquimatosas primitivas y en maduración, alimentadas por arterias y venas maduras. No se encuentran capilares en la región del cortocircuito. Es esta estructura la lesión patognomónica de la RP aguda. Cuanto más posterior es su localización y mayor es la circunferencia de la vasculatura en desarrollo afectada, más severo será el pronóstico para el ojo. Después de la lesión cesa todo el desarrollo vascular del ojo. Esto puede durar de días a meses, durante los cuales hay pocos cambios en los datos oftalmoscópicos. Los tejidos que forman el cortocircuito empiezan a engrosarse y la estructura que originalmente era gris-blanca cambia de rosa a salmón y luego a rojo. Durante este periodo, cuando se reanuda la actividad vasculogénica en la retina, se decide la suerte del ojo. Si las células dentro del cortocircuito se *dividen y diferencian* en un endotelio capilar normal, forman tubos endoteliales primitivos y a la fluorangiografía se ve, en vez de una estructura gruesa sin luz que reviste el cortocircuito, un borde regular “en cepillo” de capilares que con el tiempo crecen hacia la retina avascular y proporcionan irrigación sanguínea. Esta es la esencia del proceso de regresión que por fortuna ocurre en más de 90% de los casos de RP.

Si, por desgracia, las células primitivas dentro del cortocircuito se multiplican y rompen a través de la membrana limitante interna de la retina, pero no se diferencian como endotelio normal, crecen hacia el vítreo, sobre la superficie de la retina y el cuerpo ciliar hasta el ecuador del cristalino.

Así, en el proceso de reparación, la neovascularización puede remitir, avanzando los vasos por la retina hasta la vascularización completa con mínimas secuelas, o por el contrario, pueden aparecer hemorragias vítreas y

cicatrices. Estas últimas, remiten con menor probabilidad permanecen estables o se retraen lentamente, produciendo pliegues o desgarros de retina, que pudieran acabar desprendiendo la retina en la adolescencia o más tarde⁽⁵¹⁾.

Los factores que regulan el proceso se desconocen en gran parte. Lo que es clínicamente evidente, como se señaló, es que cuanto más posterior sea la enfermedad y mayor la porción de vasculatura en desarrollo afectada, peor será el pronóstico para el ojo. Según cita Goddé–Jolly⁽¹¹⁾, los siguientes autores: Kretzer, Jhonson y Hittner han concedido un papel primordial en la inducción de la neovascularización a las células fusiformes mesenquimatosas (spindle cells). Los signos de sufrimiento se pueden ver con el microscopio electrónico al nivel de las uniones de dichas células fusiformes, apreciándose una zona muy densa, como si estuvieran soldadas. Este fenómeno puede deberse a la acción de los radicales libres de oxígeno y también a otros factores como la disminución del pH o de la temperatura. Cuando las células fusiformes están soldadas entre sí, su migración y la vasoformación normal se interrumpen, segregando, las células de vanguardia, factores angiogénicos que explicarían la proliferación de los neovasos anómalos. Cuando los vasos penetran en el vítreo, se acompañan de miofibroblastos que probablemente sean la causa de la ulterior tracción sobre la retina⁽⁵¹⁾. Los miofibroblastos nacidos de células situadas en el límite entre la retina vascularizada y la no vascularizada atraviesan la limitante interna e invaden el vítreo formando membranas intravítreas con poder contráctil, gracias a los filamentos de actina que poseen, pudiendo provocar así, un desprendimiento de retina traccional⁽¹¹⁾.

4.4.2. ETIOLOGÍA

Las causas de la lesión vascular retiniana inicial siguen siendo poco claras, pero es obvio que son múltiples.

La retinopatía del prematuro aparece condicionada por tres factores fundamentales: grado de inmadurez vascular, acción del oxígeno y factores tisulares.

4.4.2.1. Grado de inmadurez vascular

En el momento del nacimiento, la inmadurez del ojo del recién nacido pretérmino se manifiesta en mayor o menor grado en todas sus partes, y muy particularmente en la vascularización retiniana.

El fondo del ojo del recién nacido pretérmino tiene un aspecto hipopigmentado y se hace más grisáceo hacia la periferia temporal, donde acaban las últimas ramas de los vasos retinianos. El área de transición entre la zona vascularizada y la avascular grisácea es progresiva, sin límite preciso. Si evoluciona hacia RP, entre la zona de retina vascularizada y la avascular aparece un límite bien definido por vasoconstricción y obliteración de los vasos más inmaduros (la llamada barrera de Flynn, constituida fundamentalmente por derivaciones arteriovenosas mesenquimales adquiridas). La presencia de esa línea de separación es la característica diferencial entre el fondo de ojo de un prematuro normal y el de un prematuro con una retinopatía incipiente. A mayor grado de inmadurez, más probabilidades de lesión y mayor gravedad de la misma, ya que la línea de derivaciones estará más próxima al polo posterior y será más extensa.

4.4.2.2. Oxígeno

Estudios realizados en modelos animales ⁽⁵²⁾ y la experiencia con lactantes humanos de la década de los cuarenta, han demostrado que los niveles elevados y prolongados de oxígeno en sangre son uno de los motivos por los que los vulnerables vasos retinianos en formación se obliteran ⁽⁵¹⁾. Sin embargo muchos de los lactantes con RP no tuvieron hiperoxia significativa.

El no haber podido definir una relación cuantitativa entre el oxígeno y la RP ha llevado a Silverman a cuestionar el "dogma del oxígeno". De hecho, ha estado claro durante algún tiempo que el oxígeno y el peso al nacer no son, en absoluto, los únicos parámetros que determinan la aparición de la RP ⁽⁵³⁾

- Parece estar implicada la duración del tratamiento con oxígeno, más que su concentración.

No se estableció una relación clara entre ninguna PaO₂ y la RP. (En un grupo de bebés con peso menor de 1250 g al nacer, hubo una relación sugestiva entre el número de valores de PaO₂ por arriba de 150 mm Hg y la RP.) Evidentemente, a mayor tiempo de exposición a altas concentraciones de oxígeno, mayor posibilidad de lesión retiniana. De hecho, la mayoría de los casos de retinopatía aparecen en niños expuestos más de ocho o diez días. Un nivel de oxígeno de 160 mm Hg o más es definitivamente tóxico para los vasos inmaduros en un periodo de seis horas, y la exposición de más de dos días a una PO₂ superior a 70-80 mm Hg tiene un efecto vasoobliterativo sobre la retina inmadura; pero no hay datos concretos sobre la relación entre el tiempo de exposición y la lesión tisular ⁽²⁾.

- En estudios realizados con ratas, se ha encontrado mayor grado de asociación, con la RP, con las fluctuaciones en la concentración de oxígeno y la hipoxia, que con la hiperoxia ⁽⁵⁴⁾.
- La hiperoxigenación sostenida en lactantes prematuros puede no dar origen a la RP.
- La RP se presenta sin la administración de oxígeno en lactantes a término, en anencéfalos que mueren al nacer y en lactantes con cardiopatía cianótica ⁽⁵⁵⁾.
- No se han encontrado efectos positivos de la vigilancia constante del oxígeno con métodos como el pulsioxímetro o la determinación de O₂ transcutánea ⁽⁵⁶⁾, excepto en el estrato de mayor peso al nacer (1100 a 1300 g), en los cuales es probable que la RP sea la más leve y menos frecuente ⁽¹⁾. Hay que insistir en el hecho de que el controlar la PO₂ no previene totalmente la aparición de la retinopatía del prematuro, aunque su incidencia haya disminuido claramente.

En cualquier caso, la acción del oxígeno sobre la retina inmadura desencadena las siguientes etapas ⁽²⁾:

1. Vasoconstricción arteriolar y obliteración de los vasos más inmaduros en el límite de la retina vascularizada. La vasoobliteración, que está producida por una sustancia secretada por las células endoteliales (endotelina 1) ⁽⁵⁷⁾, es directamente proporcional al grado de inmadurez vascular, a la P_{O2} y al tiempo de exposición.
2. Edema del tejido retiniano hipóxico.

3. Neovascularización reactiva a la hipoxia.
4. Pérdida de contenido de esos neovasos: hemorragias y exudados.
5. Formación de tejido fibrovascular retinovítreo.
6. Fibrosis y retracción de ese tejido.

El endotelio capilar es el que inicialmente se lesiona por el oxígeno. El proceso se inicia por obliteración de los capilares inmaduros de la zona situada detrás del límite de avance del mesénquima formador de los vasos retinianos normales (límite de la zona vascularizada y avascular). Durante la oxigenoterapia tendría lugar una hipoxia de las capas internas retinianas (correspondiendo al cierre de los vasos retinianos), pero la coroides nutriría las capas externas, y debido al exceso de oxígeno y a la relativa simplicidad de la retina inmadura, también podría oxigenar las capas medias y las internas.

Al suprimir la oxigenoterapia y pasar a las concentraciones de oxígeno del aire ambiente, la oxigenación coroidea disminuye y se hace insuficiente el aporte a la retina, cuyos capilares están ocluidos. Esta retina hipóxica reaccionaría liberando una sustancia vasoproliferativa angiogénica que daría lugar a la proliferación endotelial mencionada anteriormente, de manera similar a la neovascularización retiniana que aparece en otros procesos, como retinopatía diabética, oclusión venosa, etc.

No obstante, hay que señalar que, si bien el proceso vasoproliferativo es característico del periodo en que descienden los niveles de la PO₂ (supresión de la oxigenoterapia), también puede aparecer con cifras de PO₂ altas durante la oxigenoterapia, ya que el aporte de O₂ coroideo puede ser

insuficiente para nutrir una retina cada vez más madura, quedando ésta en situación de hipoxia, con la consiguiente reacción vasoproliferativa.

Es decir, la patogenia de la retinopatía del prematuro puede esquematizarse en dos fases:

1. Etapa precoz vasoobliterativa, por la acción del oxígeno sobre la retina *inmadura*.
2. Etapa vasoproliferativa, reactiva a la hipoxia retiniana.

En la primera, la vasoconstricción arterial aparece a las pocas horas de oxigenoterapia, mientras que la segunda no suele observarse antes de la cuarta o quinta semanas, generalmente cuando el niño está respirando oxígeno ambiental.

Hay una serie de reacciones químicas por medio de las cuales el oxígeno se convierte en varios radicales libres transitorios⁽¹⁾, sustancias muy reactivas que contienen electrones alterados. Estas sustancias, entre ellas oxígeno aislado, el radical anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH^\cdot) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), al parecer causan daños irreversibles a enzimas y a las lipoproteínas de las membranas. Los citocromos, catalasas, peroxidases y en particular el superóxido dismutasa, son sistemas enzimáticos antioxidantes. La retina del prematuro posee una menor cantidad de estas enzimas, lo que la haría más vulnerable al efecto nocivo de los radicales libres de oxígeno. Junto con la enfermedad pulmonar crónica y las hemorragias intraventriculares, la RP se considera como una de las “enfermedades del prematuro por radicales libres”⁽⁴⁸⁾.

4.4.2.3. Factores tisulares

4.4.2.3.1. Vitamina E

La vitamina E es un componente estructural importante de las membranas biológicas, con interacción con los fosfolípidos de las mismas, de modo que *las que poseen alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados, como las endoteliales, necesitarían abundante vitamina E para asegurar su estabilidad estructural e impedir la lesión producida por los radicales oxigenados libres.* El prematuro tiene unas concentraciones séricas de vitamina E bajas en relación con el recién nacido a término. La vitamina E es el antioxidante más importante de las membranas celulares. Por este motivo se administró dicha vitamina como tratamiento profiláctico de la RP, en los recién nacidos de riesgo. Se notó cierta mejoría, más en el grado que en la incidencia de la enfermedad ⁽⁵⁸⁾. Para otros autores ^{(59) (60)}, el uso de la vitamina E es ineficaz.

Los que en la actualidad utilizan la vitamina E, dan la dosis necesaria para mantener niveles sanguíneos entre 1,5 – 2 mg/dl, debiendo, según algunos autores, monitorizar los niveles en sangre dos veces por semana ⁽⁶¹⁾.

Como efectos secundarios de su utilización ^{(62) (63)} aún con niveles fisiológicos, son:

- Enterocolitis necrotizante.
- Hemorragia cerebral por competir con la vitamina K.
- Hemorragias retinianas.

- Sepsis por alteración de la respuesta inmunitaria y la depresión de la actividad bacteriostática de los leucocitos.

Así, se recomienda sopesar, estos efectos secundarios y el coste económico que supondría la administración de la vitamina E a todos los grandes prematuros, con el beneficio esperado⁽⁵⁸⁾.

4.4.2.3.2. Dióxido de carbono

La retención de CO₂ produce una vasodilatación que inactiva la vasoconstricción refleja al oxígeno y se produce daño por este último. A pesar de que Brown y Biglan⁽⁶⁴⁾ no han confirmado esta asociación, estudios recientes efectuados en ratas recién nacidas, demuestran como la hipercarbia, por sí sola, produce neovascularización retiniana⁽⁶⁵⁾. En los trabajos, sobre recién nacidos, no se ha demostrado el efecto deletéreo de la hipercarbia sobre la retina^(117, 121).

4.4.2.3.3. Indometacina

Persiste la interrogante acerca de la influencia de este medicamento y otros similares en la etiología de la RP, aunque los estudios realizados, parecen confirmar la ausencia de relación entre la aparición de RP y el tratamiento con indometacina^{(66) (67)}.

4.4.2.3.4. Corticoides

El uso prenatal de dexametasona parece proteger del desarrollo de retinopatía por encima del estadio 2 ⁽⁶⁸⁾, mientras que el efecto sobre la RP en su administración posnatal, sobretudo en niños con enfermedad pulmonar crónica, es controvertido. Así algunos autores afirman que protege de la aparición de la ROP ⁽⁶⁸⁾, otros, que su uso es indiferente con el desarrollo de la enfermedad ⁽⁶⁹⁾ y por fin, hay quien encuentra un mayor número de formas severas entre los que fueron tratados con corticoides por su enfermedad de base ⁽⁷⁰⁾.

4.4.2.3.5. Tratamiento con Surfactante

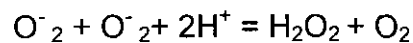
En cualquiera de sus presentaciones, el surfactante pulmonar exógeno, ha aumentado notablemente la supervivencia de los grandes prematuros y aunque algunos autores han observado una elevación en la incidencia de la RP con el uso del surfactante ⁽³⁸⁾, la mayoría de los estudios han comprobado que no la aumenta ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ o que hay una disminución de las formas severas ^(80, 81, 127).

4.4.2.3.6. Sangre y productos hemáticos

La hemoglobina fetal tiene una gran avidéz por el oxígeno. De aquí la desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina fetal. La transfusión de sangre contiene hemoglobina del adulto. El oxígeno débilmente ligado a la hemoglobina del adulto se liberará más fácilmente en

la vecindad del endotelio capilar neoformado (para hacer su daño allí), que el oxígeno ligado con más fuerza a la hemoglobina fetal Sin embargo, hasta ahora los estudios no han logrado demostrar esto. Así las transfusiones de sangre son un factor de riesgo en la aparición de la RP ⁽⁷¹⁾.

La superóxido dismutasa se considera como la defensa celular primaria contra el anión superóxido (O_2^-). Su acción sería:



4.4.2.3.7. Otros factores

Otro factor antioxidante es la **penicilamina**, que disminuiría la proliferación fibrovascular.

No se ha apreciado un papel protector de **la bilirrubina**, al contrario de lo que se esperaba por ser antioxidante ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

La **vitamina C** actuaría sinérgicamente con la vitamina E.

La **heparina** no induce ni favorece la aparición de RP ⁽⁷⁵⁾.

Otro factor tisular implicado en la aparición de la retinopatía del prematuro, es **la proteína lck** (codificado por el gen p56lck). Existen receptores específicos para dicha proteína, tanto en los linfocitos T y el cerebro, como en la retina. Su

falta, produce alteraciones patológicas en las retinas de ratones transgénicos, similares a las encontradas en la RP ⁽⁸²⁾.

Se ha observado un mayor porcentaje de retinopatías en prematuros con septicemia, por lo que se supone que las **endotoxinas** podrían ser factores nocivos para la retina inmadura.

La **hipoxantina** es otro factor que por su poder generador de radicales libres, pudiera desempeñar un papel en el desarrollo de la retinopatía en los prematuros. En este sentido, se ha demostrado un aumento de hipoxantina en el humor vítreo en los ojos de prematuros fallecidos por enfermedad de la membrana hialina grave ⁽⁸³⁾.

4.4.2.4. Factores ambientales / luminosidad

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, se pensó que la intensidad luminosa podría favorecer o aumentar la severidad de la RP. Esta relación fue desechada prontamente y en trabajos recientes ^(84,85).

4.5. CLÍNICA

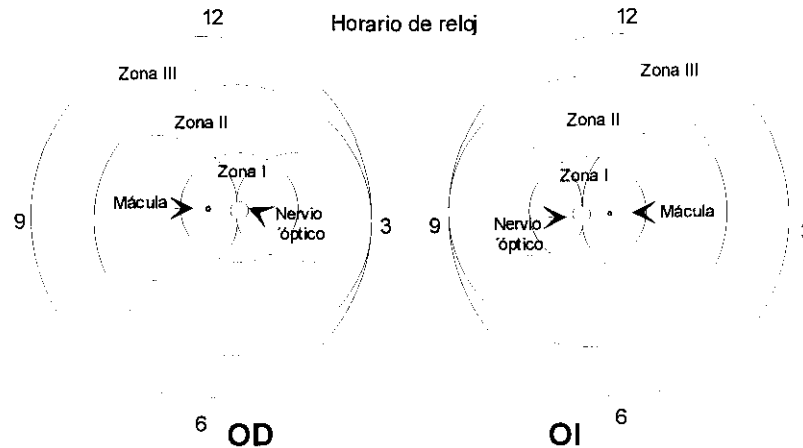
4.5.1. EDAD DE INICIO:

El inicio de la enfermedad se produce días o semanas después del nacimiento, pero casi nunca se observa antes de la 5 semana de vida, o en la 32-36 semana postconcepcional (EG + edad cronológica). Por este motivo, el inicio de la enfermedad es más tardío cuanto más prematuro sea el niño.

4.5.2. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

Los avances en los métodos de exploración y en los tratamientos quirúrgicos puso de manifiesto la necesidad de una nueva clasificación de la retinopatía de la prematuridad con un criterio que sirviera de base para la indicación terapéutica, por lo que oftalmólogos de varios países desarrollaron la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad, publicada por primera vez en Julio de 1984 ⁽¹²⁾. En esta clasificación se da la máxima importancia a la situación y extensión de la lesión en la retina. (Figura 1)

Figura 1



Situación

Para determinar la situación se divide la retina en tres zonas centradas en la papila en vez de en la mácula, debido a que el crecimiento vascular retiniano parte de allí.

Zona I. Es un círculo que se extiende desde la papila hasta dos veces la distancia de la papila a la fovea.

Zona II. Está comprendida entre el límite de la zona I hasta la ora serrata nasal y el ecuador anatómico temporal. El límite temporal de esta zona es bastante inexacto.

Zona III. Es la semiluna temporal anterior a la zona II. Corresponde al área que se vasculariza más tardíamente, y, por tanto, es la que más frecuentemente presenta las lesiones de retinopatía del prematuro.

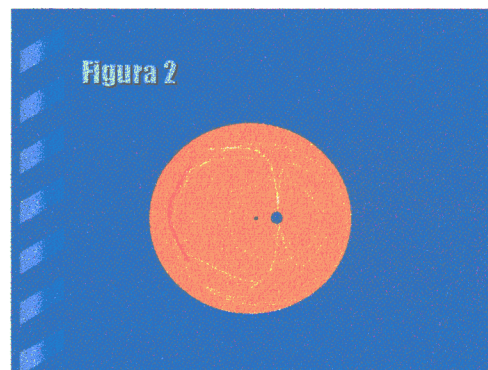
Extensión

La extensión de la lesión viene determinada por las horas de reloj afectadas. Se pueden contar tanto contiguas como acumuladas.

Estadío

Especificará la gravedad de la respuesta vascular anómala. Se reconocen cinco estadios:

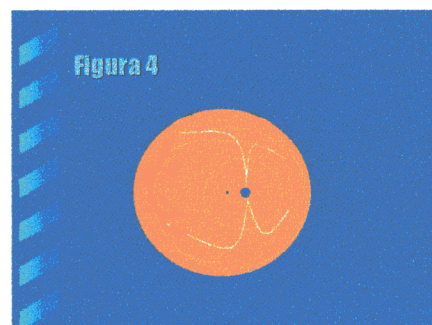
Estadio I. Línea de demarcación. Línea fina, blancorrosada no prominente (plana), que separa la retina avascular por delante, de la retina vascularizada, por detrás. Al dirigirse hacia esa zona, los vasos se ramifican de forma anómala, finas y más numerosas de lo normal, formando arcadas en las que es difícil distinguir arteriolas y vénulas. Son perpendiculares a la línea de demarcación (en forma de delta de río). En el 80% de los casos evolucionan hacia la regresión, con curación total o secuelas mínimas.



Estadio II. Cresta. La línea de demarcación crece en grosor y altura, de color variable de blanco a rosa por la proliferación de vasos respecto al estadio anterior, y los vasos dejan el plano de la retina para entrar en esa zona elevada. Pueden verse pequeños ovillos de neovasos y tortuosidades arteriales y venosas en la superficie de la retina por detrás de la cresta. Pueden aparecer algunas hemorragias. Ya existe fuga de colorante a partir de los neovasos y las fístulas arteriovenosas que se puede demostrar mediante angiografía⁽⁸⁶⁾. En la mayoría de estos casos se produce una regresión sin o con secuelas mínimas.



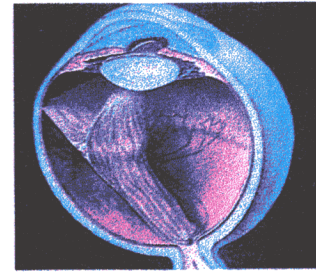
Estadio III Cresta con proliferación fibrovascular extrarretiniana. En este estadio aparece crecimiento fibrovascular extrarretiniano que puede estar conectado con el borde posterior de la cresta o ligeramente separado de él, o entrar



en el vítreo perpendicular al plano retiniano. En la retina situada por detrás los vasos suelen ser tortuosos, engrosados y pueden verse hemorragias. Las membranas fibrovasculares forman en el vítreo bandas que se hacen coalescentes y pueden llegar a ocultar un cuadrante entero. Este estadio se divide, según la cantidad de neovasos, en tres grados: leve, moderado y grave. Este último, se caracteriza por la tortuosidad y dilatación de los vasos posteriores y tiene muy mal pronóstico. Las formas moderadas y leves pueden evolucionar hacia una regresión con secuelas de una gravedad variable o hacia el estadio IV, que es la evolución habitual de los estadios III graves.

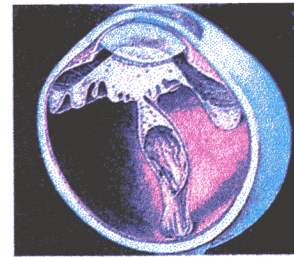
Estadio IV *Desprendimiento parcial de retina.* En este estadio, el desprendimiento de retina puede producirse por exudación, por tracción o combinado. Cuando no afecta a la mácula se denomina 4 A y cuando sí hay afectación macular, 4 B.

Figura 5



Estadio V *Desprendimiento total de retina.* Por tracción del tejido proliferativo que se ha desarrollado hacia delante. El polo posterior se desprende habitualmente en último lugar y la retina forma un túnel. Según las características de este túnel, se describen cuatro tipos ⁽¹³⁾. Por orden de frecuencia:

Figura 6



1. Desprendimiento total. El túnel permanece abierto por delante y por detrás.
2. Angostura del túnel hacia delante y atrás.
3. Abertura en su parte anterior con estenosis en la posterior.
4. Estenosis en la mitad anterior con parte posterior abierta.

Enfermedad plus

Debido a la incompetencia vascular progresiva, hay dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos con ingurgitación vascular del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea. El adjetivo "plus" se añade al estadio determinado cuando se

observa ingurgitación y tortuosidad arteriovenosa en el polo posterior. Es un signo de mal pronóstico.

De esta clasificación se desprende claramente que cuanto más posterior sea la alteración y mayor la extensión del tejido retiniano afectado, más grave será la enfermedad.

4.5.3. EVOLUCIÓN

4.5.3.1. Cronología de la evolución natural de la enfermedad ⁽⁵¹⁾

Un efecto importante de la RP es retrasar el proceso de la vascularización de la retina de manera que en lactantes con RP en regresión pueden completarla hasta varias semanas después de la fecha prevista. La edad gestacional corregida influye mucho sobre el momento en el que la enfermedad progresa hacia un estadio severo ⁽¹⁷⁾. Los lactantes más grandes (mayores cronológicamente), presentan el peor estadio de la enfermedad más temprano que los más pequeños. Aparentemente la RP severa no aparece hasta que los niños pasan de las 32 semanas de edad postconcepcional y la edad pico de aparición es la 38 semana. Por eso, el primer examen oftalmológico de los grandes prematuros se puede retrasar más que en los más maduros, pudiendo así esperar a que su situación clínica sea más estable.

La evolución, sin tratamiento, depende del grado alcanzado, así en los que afectan a la zona I en estadio 3 tienen una evolución adversa en el 59.3%, en zona II estadio 3 plus el 44%, mientras que si la lesión está en la zona II ó III con estadios menores del 3 plus, sólo un porcentaje menor del 1% evolucionará desfavorablemente ⁽⁸⁷⁾.

4.5.3.2. RP aguda que remite.

Todos los estadios hasta el III y más excepcionalmente el IV ⁽⁸⁸⁾ son capaces de evolucionar hacia la regresión, dejando secuelas más o menos importantes. Puede ser lenta o rápida, siendo más rápida y completa cuanto más precoz sea el estadio en el que aparece ⁽¹¹⁾.

- La resolución total sin secuelas, es la regla en los estadios I y II. Con *plus* reviste mayor gravedad pero todavía puede regresar. La regresión comienza con la interrupción de la proliferación neovascular en el vítreo y la disminución de la prominencia de la cresta, al mismo tiempo que los vasos, neoformados correctamente, atraviesan la línea de demarcación y vascularizan la retina periférica.
- En el estadio III todavía puede regresar totalmente, aunque lo hace con menor frecuencia.

Sin embargo, las crisis agudas, como un episodio de sepsis, puede provocar un segundo ataque de RP ⁽⁵¹⁾. Siempre que la retina se mantenga incompletamente vascularizada, la RP puede recurrir aunque ya hubiera comenzado a remitir y puede aparecer RP aunque no la haya habido hasta ese momento.

4.5.3.3. RP aguda que progresa

4.5.3.3.1. Graves

Los signos de gravedad son la extensión circunferencial y la afectación de las zonas 1 o 2, sobre todo la 1. Algunos casos tienen una evolución rápida y pasan del estadio I al V en pocas semanas, siendo denominadas éstos, formas **“fulminantes”** ⁽¹¹⁾. Estas formas graves son siempre bilaterales y bastante comparables en ambos ojos.

Se denomina **“estado umbral”**, al que tiene riesgo de padecer ceguera en aproximadamente el 50% y es la RP en estadio III con lesiones en 5 sectores horarios contiguos o en 8 no contiguos de la zona 1 o 2 asociadas a dilatación y tortuosidad en los vasos posteriores (plus).

Cuanto más rápido progrese al estadio severo, menor probabilidad tendrá de responder favorablemente al tratamiento.

4.5.3.3.2. Intermedias

En éstas la evolución del proceso dura al menos un año. Cuanto más lenta sea la evolución con fases estacionarias, más posibilidades habrá de que sea favorable, a pesar de que puede reanudarse y agravarse rápidamente. La afectación no siempre es igual en los cuatro cuadrantes, pudiendo coexistir neovascularización extrarretiniana activa en uno con zonas de inicio de vascularización normal en retina periférica. Es difícil saber cuando ha finalizado realmente la fase activa. En las formas regresivas con secuelas la evolución suele ser asimétrica ⁽¹¹⁾.

4.5.3.4. Manifestaciones tardías de RP ⁽⁵¹⁾

4.5.3.4.1. Remisión sin cicatriz

Aún con remisión total sin cicatrices, un 4,6% de estos niños presentan miopía severa de más de - 5 dioptrías y una incidencia menor de otros errores de refracción. Por eso y para descartar cicatrices, es necesaria la revisión oftalmológica durante los primeros meses de la remisión.

4.5.3.4.2. Remisión con cicatriz

En el caso anterior, cuando se ha pasado la preocupación de la alteración de la refracción, se pueden suspender las revisiones. Sin embargo cuando hay una cicatriz residual, es necesaria una revisión anual, posiblemente durante toda la vida, puesto que el tejido cicatricial puede contraerse adelgazando la retina y/o produciendo desgarros.

Estos niños tienen alta incidencia de miopía, estrabismo y ambliopía.

4.5.3.4.3. Desprendimientos de retina

Puede ocurrir no sólo en los grados avanzados, si no también los casos leves con aparente regresión, como complicación tardía de la enfermedad ⁽⁸⁹⁾.

Los lactantes con desprendimiento de retina en uno o ambos ojos requieren atención oftalmológica continua. Habitualmente, la fibroplasia

total da lugar a atrofia del globo ocular, con hipotonía, cámara anterior estrecha y, a veces, sinequias posteriores, aunque en ocasiones puede aparecer un glaucoma secundario por cierre angular provocado por desplazamiento anterior del cristalino por la masa retrolental. En los casos de alteración de la cápsula del cristalino, también puede influir el factor facolítico en la aparición del glaucoma, así como la neovascularización del ángulo de la cámara anterior ⁽¹⁾. Los cambios repentinos de conducta del lactante deben alertar a padres y médicos sobre la posibilidad de dolor por el glaucoma.

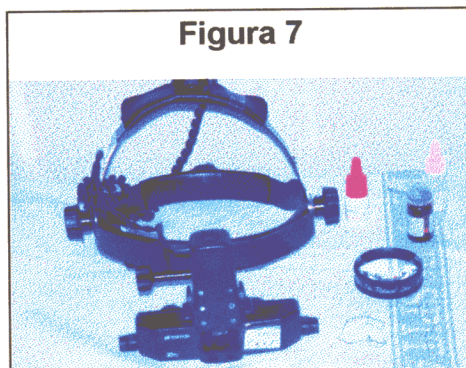
También pueden observarse opacidades corneales por contacto con el iris e incluso con el cristalino, así como cataratas.

Aunque la mayoría de los casos de glaucoma agudo, se pueden tratar con éxito con gotas tópicas de esteroides ⁽⁵¹⁾, en vez de cirugía, hay que tener presente que estos lactantes con desprendimiento carecen de visión o tienen muy poca. Por eso, los programas de intervención precoz, son muy importantes para la educación de estos niños y para lograr que los padres acepten la discapacidad de su hijo y se enfrenten a sus consecuencias.

4.6. DIAGNÓSTICO

4.6.1. Técnica del examen

Se realizará mediante un oftalmoscopio binocular de imagen inversa, un blefarostato neonatal y un depresor escleral, con el fin de visualizar perfectamente la retina en su totalidad. La exploración oftalmológica efectuada con el oftalmoscopio indirecto, el



blefarostato infantil y gotas midriáticas, constituye un estrés para el neonato. Se obtiene una dilatación pupilar adecuada con una gota de ciclopentolato al 0.5% y una de fenilefrina al 2.5%, administradas 30 minutos antes del examen. Al instilar las gotas, se ha de tener cuidado no sólo de ocluir los puntos lagrimales, sino también de mantener separados los párpados 30 segundos después de la aplicación, para alojar las gotas en el saco conjuntival ⁽¹⁾. Luego se seca el exceso de la cara después de cerrar los párpados. Se ha notado que los lactantes con enfermedad pulmonar crónica no dilatan tan bien con este esquema y requieren dos o más instilaciones de ciclopentolato (0.50 a 1.0%) para lograrlo.

4.6.2. Tiempo y sujeto del examen

El prematuro debe explorarse cuando su condición clínica sea estable y el riesgo de hacerlo relativamente pequeño. En la mayoría de los casos, tal vez

esto signifique que la exploración se realice una o dos semanas antes del alta. En el caso especial del lactante muy enfermo o con peso al nacer extremadamente bajo o antecedentes de enfermedad y terapia perinatales prolongadas, la exploración debe hacerse antes, pero sólo cuando no dependa ya de sistemas de mantenimiento vital.

En cuanto a cuando y a quienes se debe realizar la exploración del fondo del ojo continúa siendo tema de debate. Recientemente, se ha publicado unas sugerencias dictadas por las Academias Americanas de Pediatría, Oftalmología Pediátrica y Estrabismos y la de Oftalmología que se resumen a continuación (14):

1. Se realizará la exploración a todos los recién nacidos con peso al nacer menor de 1500 gr o con EG < 28 semanas. También a los que los neonatólogos o lo oftalmólogos, piensen que sean de alto riesgo por haber presentado un curso inestable, aunque pesaran más de 1500 gr al nacer.
2. Esta exploración la debe realizar un oftalmólogo con experiencia en el examen de prematuros.
3. La primera exploración debe ser realizada entre las 4 y las 6 semanas de vida o entre las 31 y las 33 semanas de edad postconcepcional, determinada por el pediatra. Las siguientes, según los hallazgos.
4. Si no hay RP pero los vasos acaban en la zona II: cada 2 – 4 semanas hasta que los vasos lleguen a la zona III.

5. Si la vascularización se detiene en la zona I o hay afectación en esta zona: cada 1 – 2 semanas hasta que llegue a la zona III o el riesgo de alcanzar el “umbral” haya pasado.
6. Los niños con enfermedad “umbral” (estadio 3, zona I o II, con 5 o más horas continuas u ocho acumuladas con signos “plus”) son candidatos al tratamiento en menos de 72 horas desde el diagnóstico.

En Suecia proponen realizar el primer examen a las 5-6 semanas de edad a los nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional ⁽²⁶⁾, propuesta aprobada por otros autores ^(90,91).

El Real Colegio de Oftalmólogos y la Asociación de Medicina Perinatal británicos proponen explorar únicamente a los niños que pesen menos de 1500 gramos al nacer y a los de menos de 32 semanas de edad gestacional ⁽⁹²⁾.

Mientras que Keith y Doyle ⁽⁹³⁾ aseguran que no es necesario explorar de rutina, en busca de retinopatía, a los que pesaron más de 1250 gramos al nacer, otros ⁽⁹⁴⁾ añaden a los criterios habituales, a los niños que presenten pérdidas sanguíneas perinatales tales que conduzcan a un estado de shock que precise transfusión y a aquellos otros prematuros intervenidos quirúrgicamente con anestesia general, aunque pesen más de 1500 gramos.

En Japón, fruto de un estudio multicéntrico y ante la necesidad de realizar un tratamiento precoz en el estadio 3 plus, se recomienda realizar la primera exploración a las 3 semanas de vida o, en los ≤ 26 semanas de EG, a las 29 de edad postconcepcional ⁽⁹⁵⁾.

4.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ^{(2) (96)}

El diagnóstico diferencial se realizará con las siguientes entidades:

1. Retinoblastoma.
2. Leucocorias malformativas: vítreo primario hiperplásico persistente (VPHP), displasia retiniana, DR congénito y enfermedad de Norrie.
3. Leucocorias inflamatorias: endoftalmitis y toxocariasis.
4. Síndrome de Coats.
5. *Incontinentia pigmenti*.
6. Vitreorretinopatía exudativa familiar.

El diagnóstico se basará en la valoración de un conjunto de datos:

Antecedentes de prematuridad. Aunque, excepcionalmente, la retinopatía puede aparecer en no prematuros y, evidentemente, el hecho de serlo no excluye la posibilidad de otro proceso capaz de dar lugar a leucocoria, ante la presencia de una masa retrocristaliniana en un exprematuro, el diagnóstico más probable será el de retinopatía del prematuro.

Edad de aparición entre uno y seis meses. Las leucocorias malformativas (VPHP, displasia retiniana, enfermedad de Norrie) son congénitas y cursan generalmente con otras anomalías oculares o generales. El retinoblastoma aparece con mayor frecuencia entre uno y dos años de edad, y el síndrome de Coats entre dos y diez años, al igual que la toxocariasis.

Bilateralidad. La retinopatía del prematuro es, generalmente, bilateral, aunque en ocasiones el grado de lesión de ambos ojos sea diferente. En estos casos asimétricos, las alteraciones vasculares del ojo menos afectado son de gran ayuda diagnóstica. El VPHP es unilateral en el 90 % de los casos, al igual que el síndrome de Coats. El retinoblastoma es bilateral en el 30 % de los casos. La enfermedad de Norrie es bilateral.

Procesos ciliares traccionados radialmente. Presentan un aspecto relativamente similar a los del VPHP, en el que son anormalmente largos.

Cámara anterior estrecha y frecuentemente sinequias posteriores.

Ausencia de malformaciones oculares o generales. Si existen (microftalmía, coloboma de iris, etc.), hay que descartar una leucocoria malformativa.

Ausencia de calcificaciones intraoculares. Si aparecen al examen radiológico o a la TAC, deberá descartarse una leucocoria por retinoblastoma, en la que están presentes en el 85 % de los casos. En la RP sólo aparecen excepcional y tardíamente.

Ausencia de signos inflamatorios e irritativos. Salvo en los casos de glaucoma secundario.

4.8. TRATAMIENTO

4.8.1. PROFILÁCTICO ⁽²⁾

Hay que mantener la oxigenoterapia el menor tiempo posible, controlando la PO_2 con **monitorización continua**, que puede realizarse por métodos invasivos (catéter intraarterial) o no invasivos (medición transcutánea de la PO_2) ⁽⁵⁶⁾, manteniendo niveles correctos de la **PO2 sin variaciones bruscas**.

Se controlará el **fondo de ojo** por oftalmoscopia binocular indirecta según recomendaciones ya citadas. No obstante, en la práctica puede ser difícil este examen por la dificultad de obtener una buena midriasis y por la turbidez de medios que existe en más de la mitad de los casos.

Hay que disminuir la oxigenoterapia, siempre en función de la PO_2 , antes de pasar al niño de la incubadora al medio ambiente, evitando disminuciones bruscas de la PO_2 .

El tratamiento con **vitamina E** sigue siendo controvertido ^(58,61); las pautas de administración son:

- a) Desde las primeras horas de vida hasta que la retina periférica este completamente vascularizada;
- b) vía de administración oral o intramuscular, y
- c) controlar los niveles séricos de vitamina E.

4.8.2. EXPERIMENTAL

En observaciones realizadas en retinas bovinas, Higgins y su grupo ⁽⁵⁷⁾ demostraron que tanto los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) como los bloqueantes de los canales del calcio, inhiben la Endotelina 1 secretada por las células endoteliales, pudiendo así, bloquear la *fase de vasoconstricción, necesaria para el desarrollo de la RP. De este modo, el Captopril y la Nifedipina* podrían proteger de la aparición de la enfermedad. Por su parte, Alon y colaboradores ⁽⁹⁷⁾, en experimentos realizados en ratas, han logrado evitar la apoptosis ocular y la muerte endotelial de los ojos con retinopatía, al inyectar, intraocularmente, el **factor de crecimiento vascular (VEGF)**.

4.8.3. CURATIVO LOCAL

4.8.3.1. Estadíos iniciales

Las dos técnicas de tratamiento actual de la RP, se basan en el hecho de que al eliminar la retina hipóxica, ésta dejaría de segregar factores angiogénicos.

Estas dos modalidades de tratamiento son la crioterapia y la fotocoagulación con láser de diodo:

- **Crioterapia**

Esta técnica disminuye el riesgo de pérdida visual severa en un 50% ^(89,38) y se aplica a los niños con enfermedad “umbral” (estadio 3, zona I o II, con 5 o más horas continuas u ocho acumuladas con signos “plus”). Se ha de aplicar, este tratamiento, en menos de 72 horas desde el diagnóstico.

Aunque se puede realizar con anestesia local más analgésicos, en general, se recomienda aplicarla bajo anestesia general en quirófano o en la UCI neonatal.

El método utilizado es el siguiente: ⁽⁹⁸⁾

- ✓ Criodos pediátricos. Cuanto mayor, más rápido es el procedimiento.
- ✓ Criocoagulación de toda la retina avascular hasta la extrema periferia.
- ✓ Puede incluirse o no la cresta (mayor riesgo de hemorragia si se incluye, pero más efectiva).
- ✓ Aplicaciones contiguas.
- ✓ Tiempo de aplicación: hasta el blanqueamiento de la retina.
- ✓ Esperar a la descongelación para retirar con suavidad el criodo.

Las complicaciones son las siguientes:

Agudas

- ✓ Hemorragias intraoculares. Son las más frecuentes.
- ✓ Hemorragias conjuntivales y subconjuntivales; quémosis.
- ✓ Sistémicas: bradicardias principalmente.

Tardías

- ✓ Alteraciones maculares ⁽⁹⁹⁾:
- ✓ Coloboma-like.
- ✓ Hiperpigmentación.
- ✓ Hipopigmentación.

- **Fotocoagulación con láser**

Los más utilizados son los de argón y los de diodo, cuyos resultados son superponibles a los de la crioterapia⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾.

La fotocoagulación con láser de diodo se está convirtiendo en el tratamiento de elección por su facilidad de uso (el láser se incorpora en el oftalmoscopio binocular) y las ventajas técnicas siguientes: ⁽⁹⁸⁾

- ✓ Puede ser aplicado en medios turbios y aún con túnica vasculosa persistente ⁽¹⁰²⁾.
- ✓ Aplicable a los casos centrales, donde no llega la crioterapia.
- ✓ No produce las complicaciones en el segmento anterior descritas en otros tipos de láseres (cataratas, quemaduras iridianas o corneales), ni las del

segmento posterior secundarias a la crioterapia.

Después de realizados cualquiera de los dos procedimientos se ha de realizar cicloplejia con ciclopentolato al 0.5% cada 6 horas y revisar cada 7 días hasta el primer mes y después mensualmente. Tras la crioterapia se ha de administrar, además, corticoides tópicos.

4.8.3.2. Estadíos avanzados

Se trata de los estadíos en los que, a pesar del tratamiento anteriormente citado, existe un desprendimiento de retina ya sea parcial (estadío IV) o total (estadío V). En los primeros, si no hay afectación macular, se puede realizar un cerclaje escleral. Todos los demás precisan la realización de vitrectomía por lo que necesitarán corrección óptica siempre ⁽⁸⁹⁾.

4.9. PRONÓSTICO

Es mejor tener vasos inmaduros en cualquier zona que RP en esa zona, pero esto no garantiza la falta de aparición de RP. La RP en la zona I es de gran preocupación, la de zona II lo es menos y la de III tiene un excelente pronóstico visual.

En niños con RP y con menos de 1500 gramos de peso al nacer que no recibieron tratamiento, Gallo y cols ⁽¹⁰³⁾, encontraron una recuperación total del 45.5%, cambios en la interfase vitreoretiniana o alteraciones de la pigmentación en el 35.8% y desprendimiento de retina en el 9.7%.

Con fotocoagulación mediante láser diodo ⁽¹⁰¹⁾ se consigue un 87% de regresión en los estadios "umbral" con una visión funcional del 84%.

Con crioterapia el 16,7% en estadio III presentan afectación visual (sin crioterapia 28,9%) y el 31,4% (sin tratamiento 66,7%) de los estadios IV y V quedan ciegos.

Los ojos en los que se ha tenido que realizar lensectomía y vitrectomía (estadios IV y V) no son capaces más que de percibir algo de luz, en el mejor los casos, quedando el resto con ceguera total. Así es muy importante la prevención de los desprendimientos de retina ⁽¹⁰⁴⁾ y el tratamiento precoz aún en los grados severos ⁽¹⁰⁵⁾.

Existe una mayor incidencia de miopía alta (> 5 dioptrías) en aquellos niños que padecieron una RP moderada o severa durante su fase aguda ⁽¹⁰⁶⁾ ⁽¹⁰⁷⁾,

mientras los que tuvieron RP leves, y por lo tanto una recuperación espontánea, la frecuencia de miopía al llegar a la edad escolar, no difiere de la encontrada en otros niños que fueron prematuros y no presentaron signos de RP ⁽³²⁾ ⁽¹⁰⁶⁾ ⁽¹⁰⁷⁾ ni de la de la población general ⁽¹⁰⁹⁾. Sin embargo sí se han encontrado estrabismos con más frecuencia ⁽¹⁰⁸⁾.

Los síntomas autistas, observados en estos niños con mayor frecuencia ⁽¹¹⁰⁾, así como las alteraciones neurológicas y conductuales se han atribuido más al daño cerebral asociado que al propio déficit visual ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾.

A pesar de presentar signos de alteración macular, la visión final puede ser buena (>20/60) por esto, estos niños deben ser revisados y corregida prontamente su alteración visual con el fin de evitar la ambliopía ⁽¹¹⁴⁾ y puedan así, desarrollar al máximo su potencial visual.

5. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

GENERALES

1. Realizar un estudio epidemiológico y clínico de la enfermedad (RP) entre los pacientes atendidos en el Hospital General de Albacete.
2. Establecer un protocolo de actuación basado en los resultados obtenidos.

ESPECÍFICOS

1. Conocer los aspectos o condiciones que puedan predecir qué neonatos van a sufrir con mayor probabilidad RP, así como cuáles presentarán secuelas y grado de las mismas.
2. Diferenciar entre las secuelas producidas por la RP de las que son debidas a la misma prematuridad.

HIPÓTESIS

La inmadurez retiniana es el factor determinante en la aparición de la retinopatía del prematuro, influyendo en su desarrollo únicamente la administración prolongada de oxígeno suplementario.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. MATERIAL

6.1.1. Población de estudio:

La población diana, de este estudio, fueron los niños nacidos en la provincia de Albacete desde el 1 de Julio de 1993, fecha desde la que el Servicio de Oftalmología del H. Gral. de Albacete comenzó a hacerse cargo del tratamiento de los recién nacidos con RP, hasta el 1 de Octubre de 1997. Dicha Area de Salud cubre una población aproximada de 400.000 habitantes y es centro de referencia del Hospital Comarcal de Hellín así como de tres hospitales privados, con maternidad, de Albacete capital.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Los nacidos de ≤ 34 semanas de edad gestacional (E.G.).
- Los mayores de esta EG y menores de 37 semanas de EG, que precisaron aportes de O₂ a una concentración $> 40\%$.

Los criterios de exclusión fueron:

- La falta de cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- No tener reflejado en la historia clínica algún dato de los considerados fundamentales para el estudio (ej. : peso al nacer, edad gestacional, resultado del fondo de ojo, etc.).

6.1.2. Variables:

En el estudio retrospectivo de éstos pacientes se analizaron las siguientes variables (Tabla III):

- edad materna, número de hijo, fecha de nacimiento
- embarazo: gemelar o no
- tipo de parto: eutócico (vaginal normal), cesárea o instrumental (fórceps, ventosa)
- edad gestacional (EG), test de Apgar, sexo
- peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento
- la existencia o no de dificultad respiratoria, los parámetros gasométricos de fluctuación de la PaO₂, hiperoxia mantenida (PaO₂ arterial mayor de 100 durante más de 24 horas), hipoxia (PaO₂ arterial menor de 50 en dos determinaciones consecutivas) y acidosis (pH < 7.25)
- la oxigenoterapia y su duración, la ventilación mecánica y su duración
- el resultado de las ecografías cerebrales buscando hemorragia intracraneal
- la existencia o no de infección sistémica, anemia, transfusiones, ictericia o cardiopatía
- Además, en los pacientes que tuvieron retinopatía, se valoró la edad al diagnóstico, el tiempo transcurrido desde la finalización de la oxigenoterapia, la zona de afectación y su estadio y por último la necesidad o no de tratamiento quirúrgico.

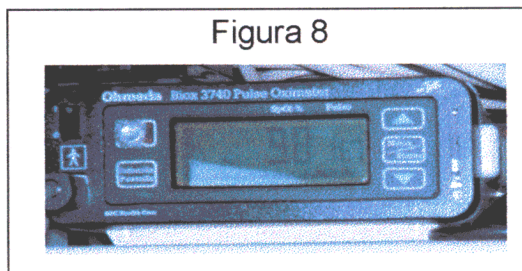
6.2. MÉTODO

6.2.1. Recogida de datos:

Mediante la revisión de las historias clínicas, tanto de su ingreso como de las historias abiertas para su seguimiento en las consultas externas de oftalmología y de neonatología.

6.2.1.1. Aparatos

Las gasometrías se determinaron procesando, las muestras extraídas del catéter introducido en arteria umbilical o capilar



arterializado por punción en el talón, en el gasómetro Radiometer ABL SYSTEM 500 y/o 620. Se administró la FiO_2 necesaria para mantener la saturación de oxígeno entre el 93 y el 97%. Se utilizaron los siguientes pulsioxímetros: Ohmeda Biox 3740 y 3800; Nellcor 185 y 200; Nonin 8600.

La ventilación mecánica se administró con alguno de los siguientes respiradores: Babylog 1 HF, IR o el 8000 los tres de la casa Dragër.

Figura 9

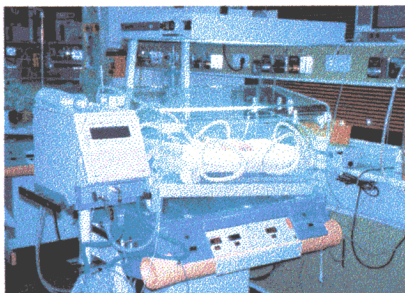
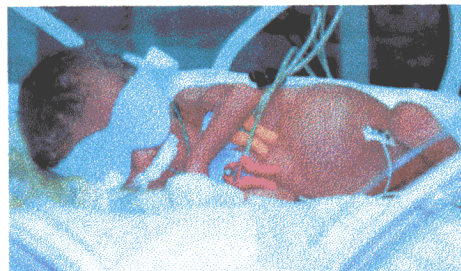


Figura 10



Las incubadoras empleadas fueron: Incubadora 8000 u 800 1C Dragër; Servo Care Ohio; Isolette C100 Air Shields.

6.2.1.2. Protocolo del Servicio de Oftalmología

Para la realización del fondo de ojo se aplicó el **protocolo de actuación del Servicio de Oftalmología** que desde el inicio del estudio fue el siguiente:

1. Exploración:

- . 4 o 6 semanas de edad, o al abandonar el tratamiento con O₂.
- . En la unidad de neonatología.
- . Recién nacidos ≤ 34 semanas de EG y los mayores, de esta edad, que precisaron oxigenoterapia con FiO₂ > 0.4.

2. Criterios de repetición del fondo de ojo (FO):

- Si los vasos llegan a zona III: repetir al mes.
- Si los vasos no llegan a la zona III: cada 15 días hasta la vascularización completa.
- Si hay signos de RP o vascularización en zona I: cada 7 días.
- Si hay retinopatía en zona I: cada 2 o 3 días.

3. Preparación:

- Midriasis con ciclopléjico al 0.5% + fenilefrina al 2%.
- Explorar una hora después de comer.

4. Útiles:

- anestesia tópica

- blefarostato
- oftalmoscopio binocular
- lente de 20 dioptrías
- depresor escleral.

5. Tratamiento con crioterapia:

- **Alerta** cuando la RP afecta a la zona I en cualquier estadio, zona II en estadios 2 o 3, zona III en estadio 3 (+).
- **Actuación** en:
 - 5 horas continuas u 8 discontinuas acumuladas
 - zona I estadio 3
 - zona II estadio 3 (+)
- Tratar en menos de 72 horas.
- No tratar zona III.

6.2.2. Estadística:

6.2.2.1. Estadística descriptiva

Se calcularán para todos los pacientes y de todas las variables cuantitativas la media, desviación estándar y valores máximo y mínimo. Las variables cualitativas se expresarán mediante frecuencias relativas.

En todas aquellas variables cuantitativas que no se ajusten a la distribución normal (test Kolmogorov-Smirnov) o las varianzas sean desiguales, se

aplicarán pruebas no paramétricas o transformaciones de los datos en la realización de la estadística analítica.

6.2.2.2. Estadística analítica

Todos los análisis estadísticos serán bilaterales. Se considerará estadísticamente significativo si alcanzara el nivel del 5 % para el error alfa.

6.2.2.3. Análisis univariante

El análisis se realizará mediante una prueba de T-test o ANOVA según tengamos dos o más grupos donde determinar diferencias para variables cuantitativas. En el caso de no cumplir las propiedades para su aplicación se contemplarán métodos no paramétricos como U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis.

En aquellas variables cualitativas o cuantitativas que se categoricen se aplicará el test Chi-cuadrado de Mantel-Haenzel. Si la muestra no hiciese posible su aplicación se utilizara el test exacto de Fisher.

6.2.2.4. Análisis multivariante.

Para el ajuste de covariables, se aplicará Regresión Logística. Nuestra variable dependiente dicotómica será la presencia o ausencia de retinopatía(ROP).

Se considerarán hasta 20 iteraciones para que el modelo ajuste y se tendrán en cuenta en la ecuación aquellas variables donde el modelo Backward o el test de Wald realizado hacia detrás paso a paso sea significativo.

TABLA III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

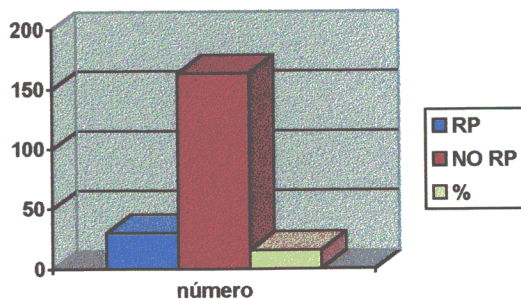
Hª N°							
Edad Materna							
N° de hijo							
Sexo							
Fecha Nacim							
Parto							
Gemelo							
Rh madre/hijo							
Apgar							
PRN							
PC							
LN							
EG							
DRI							
Fluctuac. O2							
Hiperoxia m							
Hipoxia mant.							
Acidosis							
T. total O2							
Vent.							
Eco cerebral							
Fárm.							
Enfs.							
Alts.							
Infección							
Anemia							
Transfusión							
Ictericia							
Cardiopatías							
OTRAS:							
RP							
Edad al Dx							
T. fin O2 Dx							
ZONA							
ESTADIO							
EVOL./ Qx							

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 240 recién nacidos, de los cuales 47 fueron excluidos (12 por fallecimiento y el resto por traslado de domicilio por falta de realización del fondo de ojo o por seguimiento en otros centros); de los 193 niños que

Gráfico nº 2

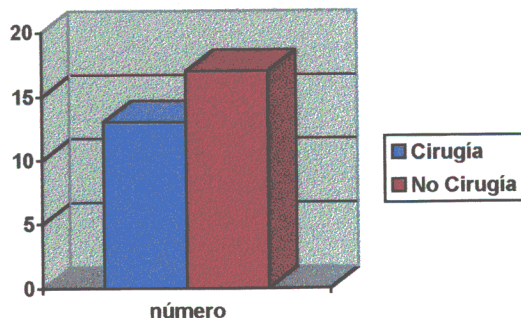


siguieron en el estudio, 30 (15.5%), tuvieron RP (gráfico 2).

De los niños con RP, 13 (43%), necesitaron tratamiento quirúrgico (gráfico 3). De los operados, en 9 de ellos se realizó crioterapia en este

hospital y los otros 4 casos (13.3%), que precisaron fotocoagulación con láser diodo, fueron trasladados al H. "La Paz" o al H. Universitario 12 de Octubre, de

Gráfico nº 3



Madrid, por no estar disponible, esta técnica, en nuestro hospital. En dos casos de los trasladados, (2 ojos de los 8) fue necesario realizar vitrectomía en el centro de referencia.

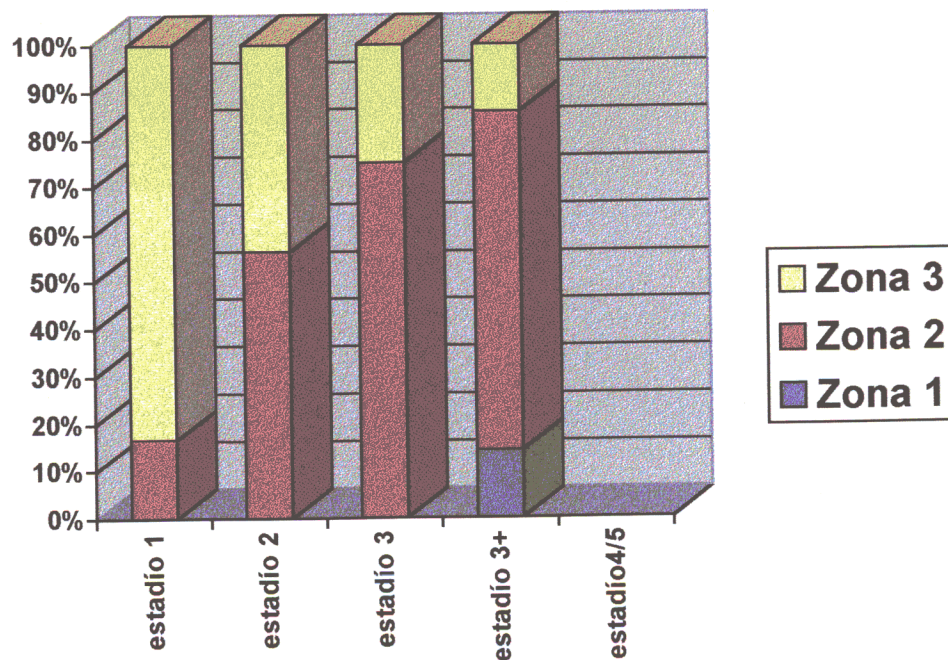
La afectación fue bilateral en 28 casos (93.3%) y unilateral en el 6.7%.

De los 30 pacientes, la afectación retiniana tuvo lugar en 58 ojos con una distribución que se detalla en la tabla IV y en el gráfico 4:

TABLA IV

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 3 +	Estadios 4/ 5
Zona 1	0	0	0	4	0
Zona 2	1	9	6	20	0
Zona 3	5	7	2	4	0

Gráfico nº 4



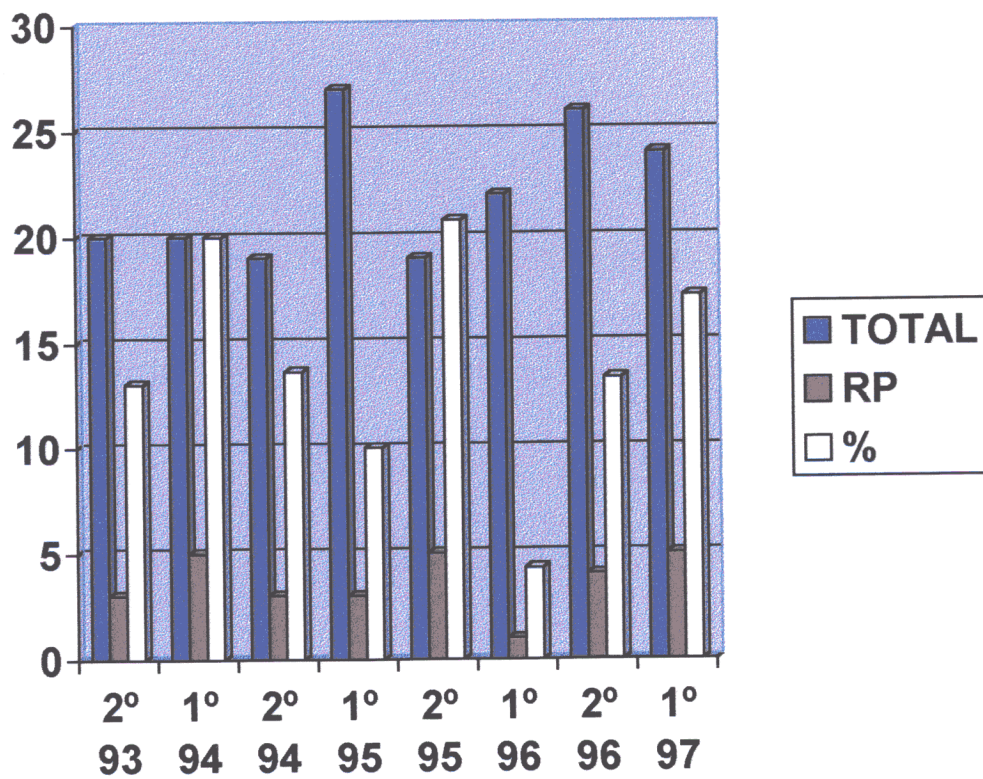
La distribución de afectados por semestres naturales fue la siguiente:

- segundo semestre de 1993: tres casos.
- primer semestre de 1994: cinco casos.
- segundo semestre de 1994: tres casos.
- primer semestre de 1995: tres casos.
- segundo semestre de 1995: cinco casos.

- primer semestre de 1996: un caso.
- segundo semestre de 1996: cuatro casos.
- primer semestre de 1997: cinco casos.
- segundo semestre de 1997: un caso.

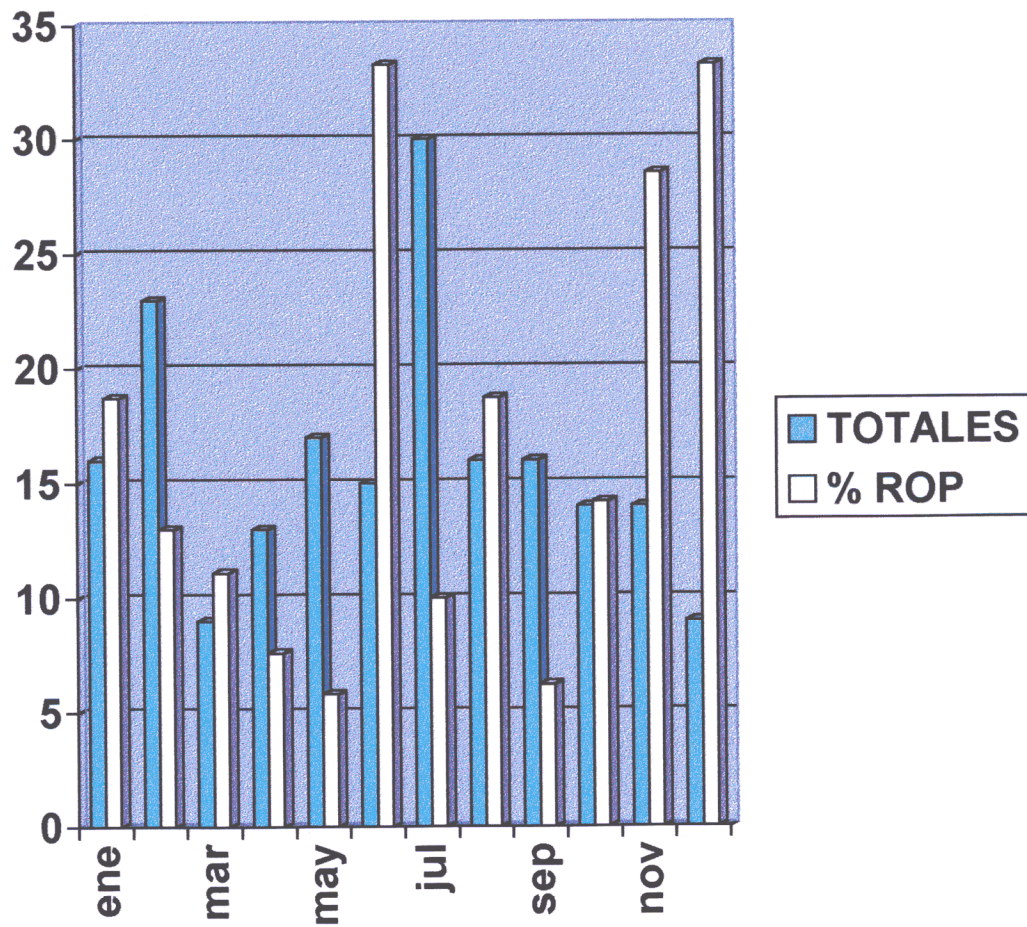
En el gráfico 5 se representa la frecuencia a través de los años de estudio, dividida por semestres:

Gráfico nº 5



En el gráfico 6 se observa un predominio de los casos, una vez realizado el porcentaje, en los meses fríos (noviembre, enero, febrero) y en el mes de junio.

Gráfico nº 6



7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

7.1.1. VARIABLES CONTINUAS:

Globalmente, en nuestra serie, se encontraron los valores reflejados en la tabla V:

TABLA V

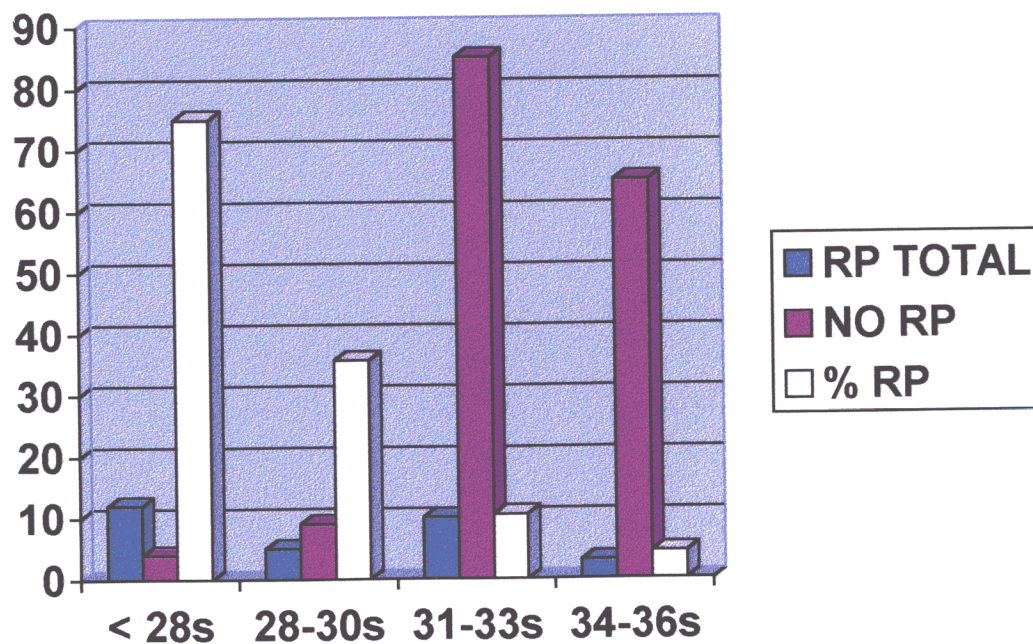
	Menor	Mayor	media	desviación st.
Edad materna (años)	15	42	29,5	5,24
EG (semanas)	25	36	32,41	2,27
PRN (gramos)	690	3740	1771	536
LN (cm)	33	53	42,3	43,9
PCN (cm)	21	36	29,75	2,63

De todos los pacientes, en el 15.5% (30), se detectó RP en algún grado. Su relación con la EG se describe en la tabla VI y en el gráfico 7:

TABLA VI

EG	RP		No RP		% ROP
	Número	%	Número	%	%
< 28	12	40.0	4	2.5	75
28 – 30	5	16.7	9	5.5	35.7
31 – 33	10	33.3	85	52.1	10.5
34 – 36	3	10.0	65	39.9	4.4

Gráfico n° 7

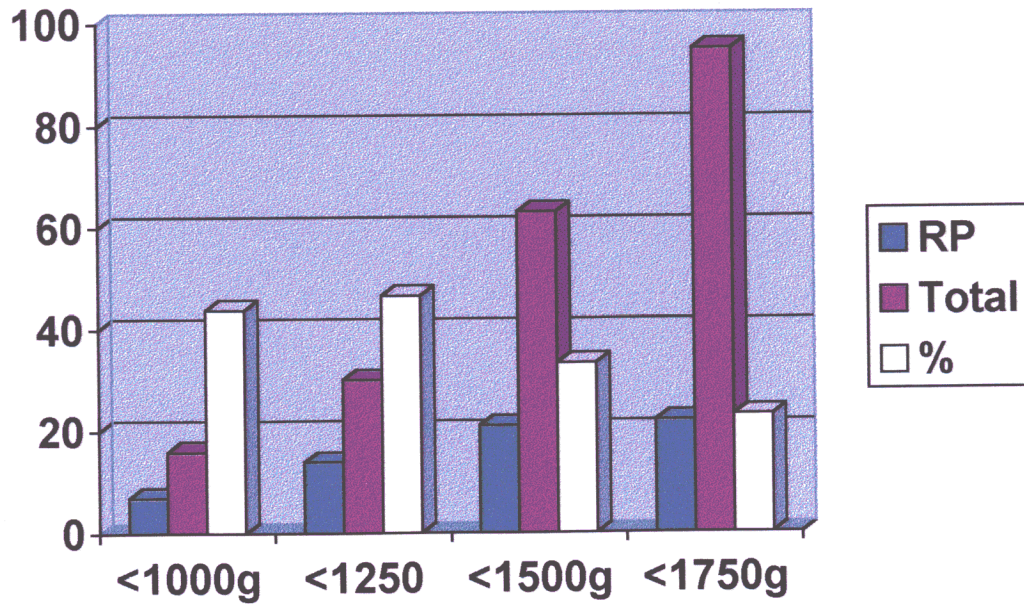


El porcentaje de niños con RP según su peso al nacer figura en la tabla VI y el gráfico 8:

TABLA VII

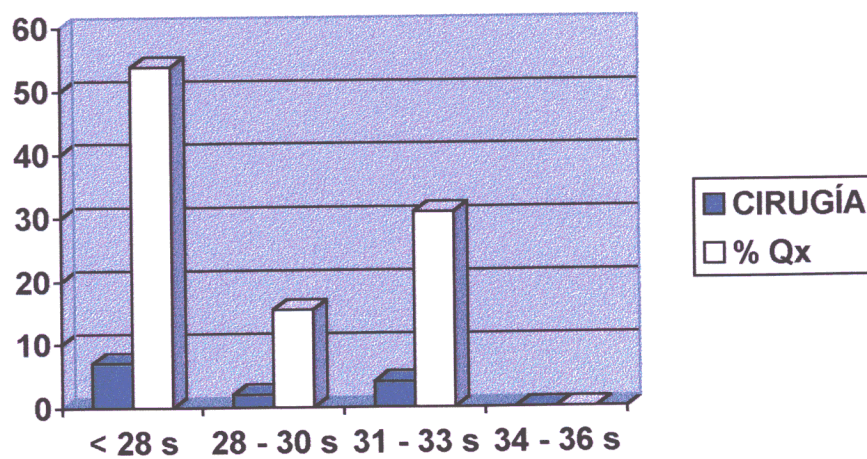
PESO	RP		Total
	Número	%	Número
< 1000	7	43.8	16
<1250	14	46.6	30
< 1500	21	33.3	63
< 1750	22	23.1	95

Gráfico nº 8



Del total de los niños con RP, 13 (43%) necesitaron tratamiento quirúrgico, quedando desglosado según la edad gestacional en el gráfico 9:

Gráfico nº 9



7.1.2. VARIABLES CATEGÓRICAS:

El embarazo de 47 de los pacientes (24,3%) cursó con alguna enfermedad materna y en 68 casos (35,3%) sus madres recibieron tratamiento. 56 (29%) fueron gemelares y nacieron por parto eutócico 77 niños (40%), por cesárea 108 (56%) y mediante parto instrumental (vacuoextracción o fórceps) lo hicieron los restantes 8 casos (4,1%).

El 53,9% (104 casos) fueron niños y el 46,1% (89) niñas.

Respecto al grupo sanguíneo, tuvimos 48 pérdidas y el resto se distribuyó de la siguiente manera:

Grupo	0 -	0 +	A -	A +	AB +	B -	B +
Frecuencia	20	60	8	46	2	2	7
Porcentaje	13.7	41.4	5.5	31.7	1.4	1.4	4.8

Del total de los casos, presentaron anemia 93 (48,2%) y precisaron transfusión 91 (47,2%). Distress respiratorio lo tuvieron 162 (83,95%), recibiendo oxigenoterapia durante un periodo inferior a siete días un total de 107 niños (55,4%), 37 (19,2%) lo recibieron entre 8 y 14 días, 9 (4,7%) entre 15 y 21 días, mientras que a 25 (13%) se les mantuvo el oxígeno durante más de 21 días. No se administró oxígeno suplementario en 15 casos (7,8). Necesitaron ventilación mecánica un total de 108 niños (66%), de los cuales estuvieron conectados al respirador durante menos de 7 días 82 pacientes (42,5%), 17 (8,8%) entre 8 y 14 días, 5 (2,6%) entre 15 y 21 días, mientras que 4 (2,1%) necesitaron respiración artificial durante más de 21 días. Presentaron hiperoxia

mantenida 51 niños (26,4%), hipoxia 14 (14%), fluctuaciones en los niveles sanguíneos de oxígeno en 10 casos (5,2%) y acidosis en 39 (20,2%).

Asimismo infecciones graves (sepsis) se demostraron bacteriológicamente en 47 pacientes (24,4%); cardiopatías, incluyendo el ductus arterioso persistente, en 48 niños (24,9%) objetivadas en estudio ecocardiográfico; y 32 (16,6%) tuvieron hemorragia intracraneal en la ecografía cerebral.

Los resultados obtenidos **únicamente en los pacientes con RP**, se detallan en la tabla VII y en los gráficos siguientes:

TABLA VIII

	Mínimo	máximo	media	DS
EG semanas	25	36	29.87	3.03
Peso al nacer	690	3740	1464.67	676.2
Long. al nacer	33	52	39.8	4.92
P. cefálico	21	35	27.58	3.44

El diagnóstico se hizo, en el 74.1%, por debajo de la 7^a semana de vida, siendo, el más precoz a las 2 semanas y el más tardío a las 10, con una media de 5.15 y una desviación típica de 2.40.

Corregido para la edad postconcepcional (EG + edad de vida), el 77.8% se diagnosticó en la 36 ó antes y en el 96.3% se hizo en la 38 ó antes, con un mínimo de 31 semanas y un máximo de 39, con una media de 35.1 y una

desviación típica de 1.91. Para la realización de estos cálculos se excluyeron 3 casos en los que el diagnóstico se demoró por lo crítico de su estado.

Gráfico nº 10 ZONA / RP

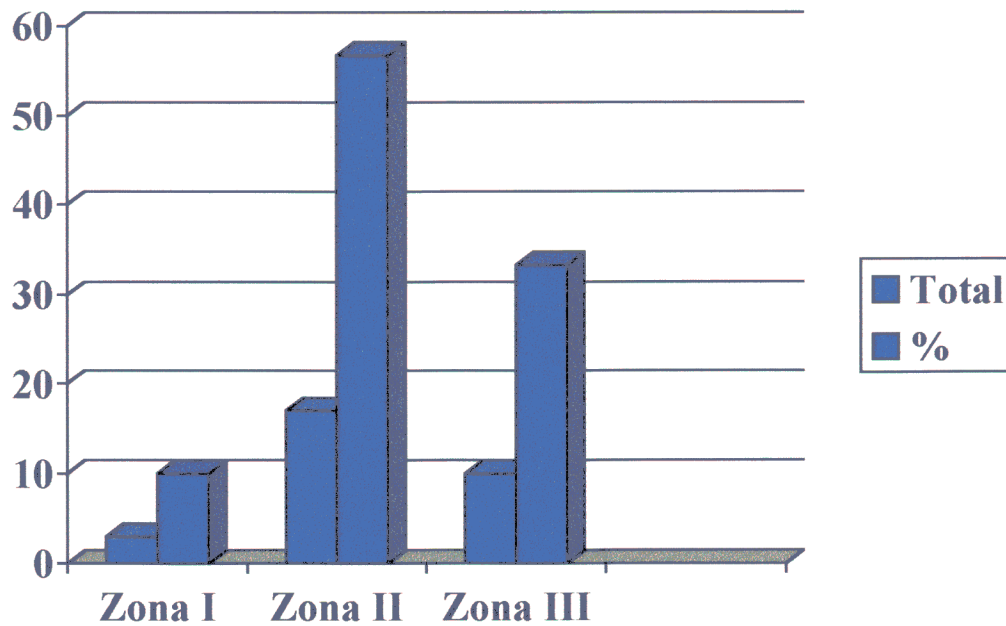


Gráfico nº 11. ZONA / EG / RP

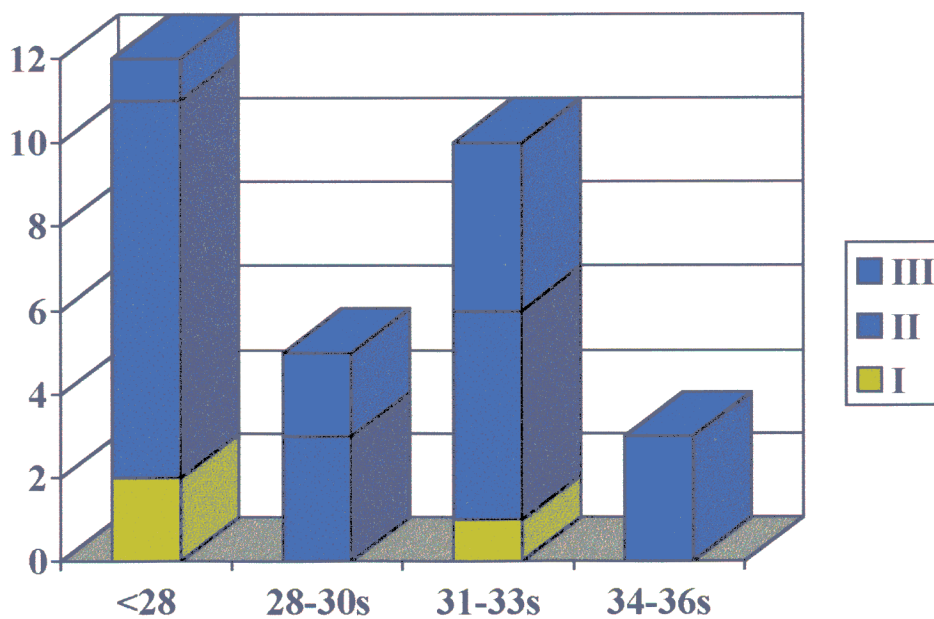


Gráfico nº 12. ESTADÍO / RP

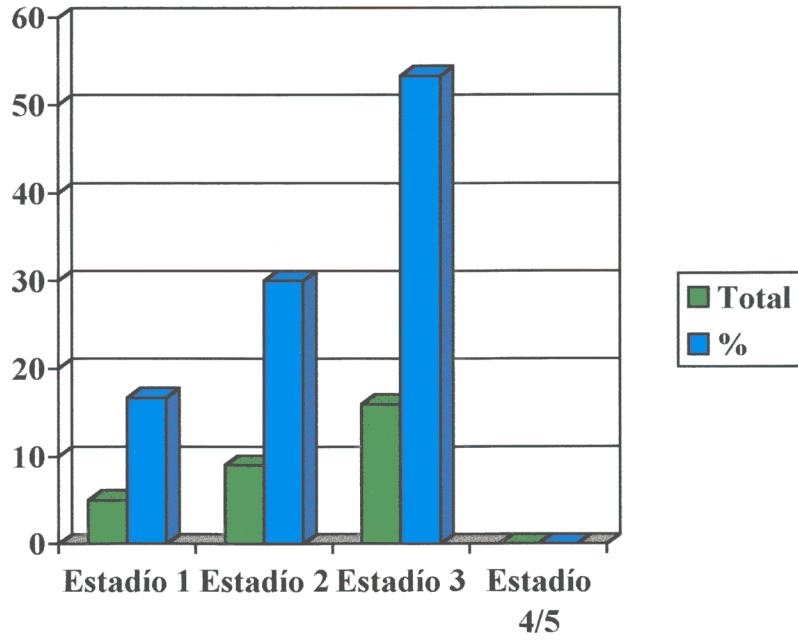


Gráfico nº 13. ESTADÍO / RP / EG

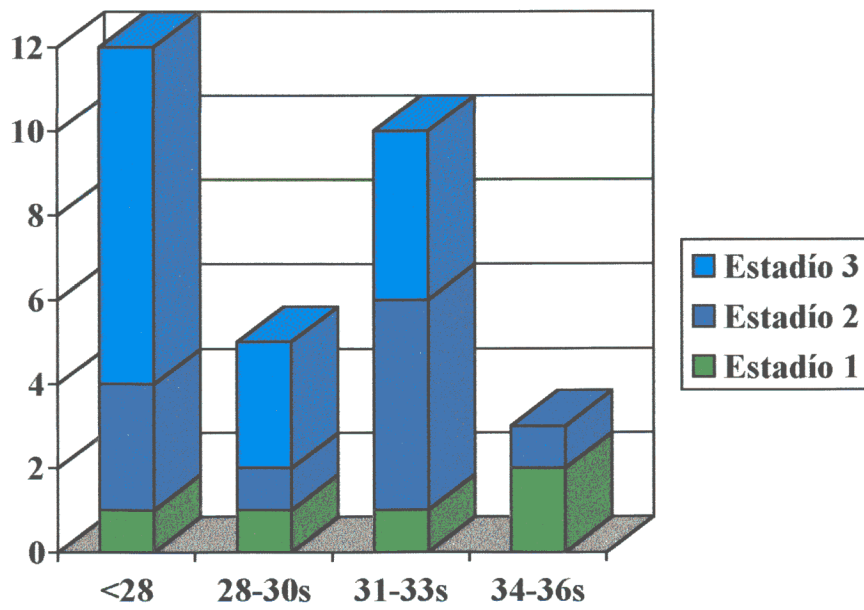


Gráfico nº 14. Tiempo Total de O2 / RP

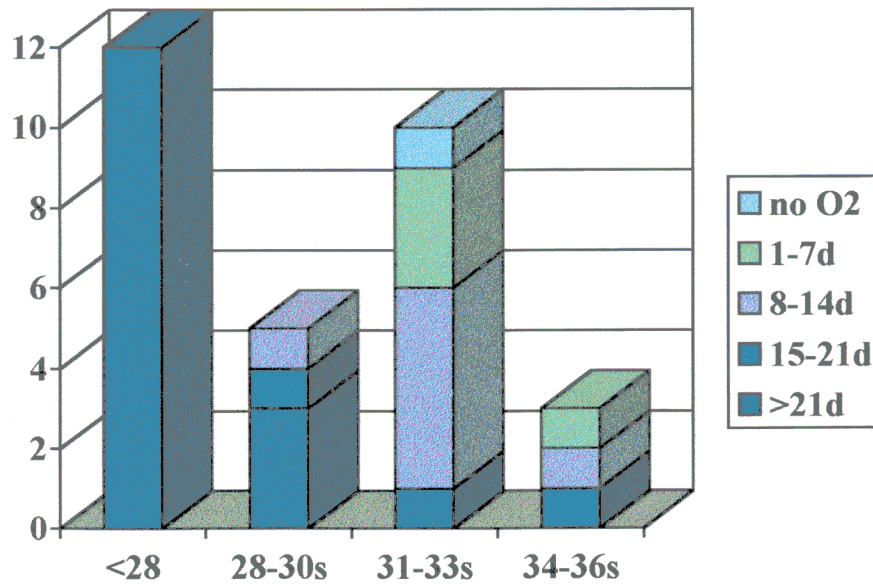


Gráfico nº 15. Tiempo de Ventilación Mecánica / RP

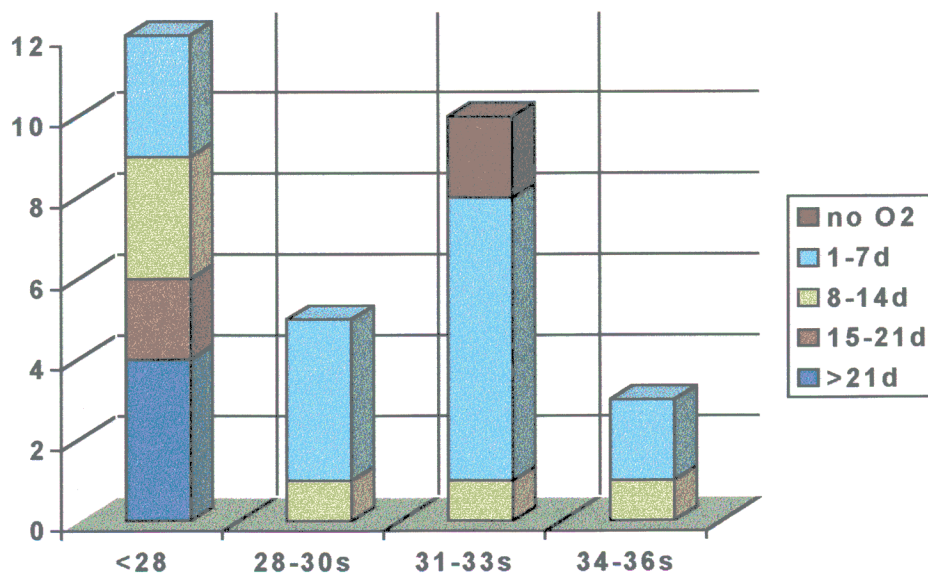


Gráfico nº 16. Tiempo desde el cese del O2 hasta el diagnóstico

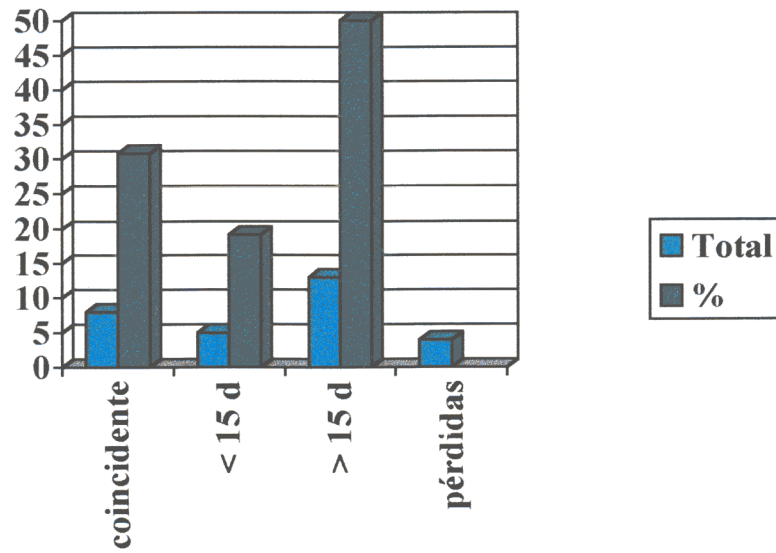
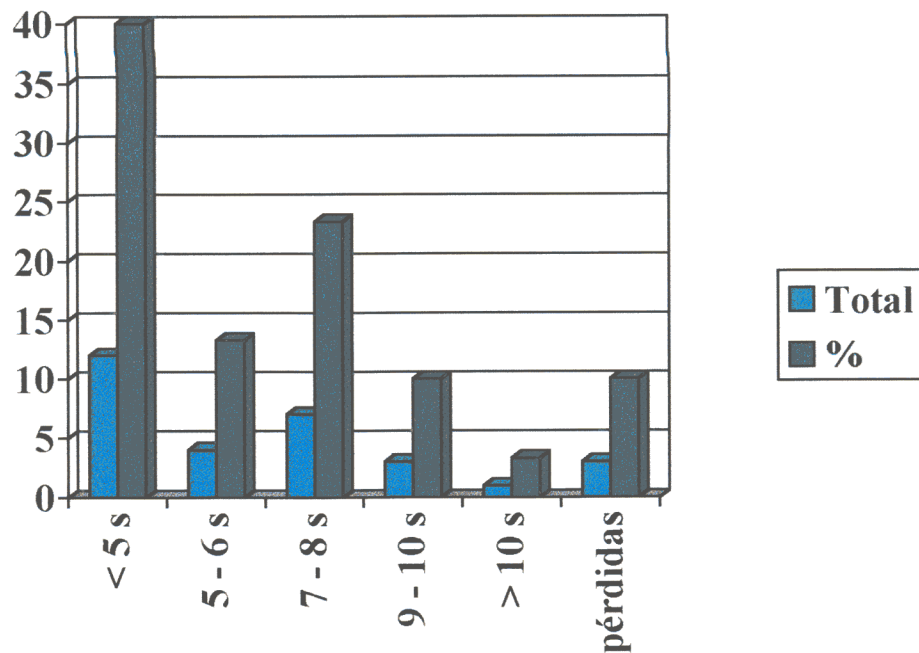


Gráfico nº 17. Edad al Diagnóstico



7.2 ANALISIS UNIVARIANTE

7.2.1. VARIABLES CONTINUAS

- (a) Edad gestacional: los niños que tuvieron RP presentaron una media de edad al nacer de 30 semanas frente a las 32,9 semanas de los que no tuvieron retinopatía (lo que resultó estadísticamente significativo con una p de 0,000).
- (b) Edad materna: la media de edad de las madres que tuvieron hijos con retinopatía fue de 30,1 y de las que no fue de 29,3, no encontrando diferencias ($p = 0,45$).
- (c) Número de hijo: la media del orden al nacer, de los que tuvieron retinopatía fue del 2,13 lugar mientras que en los restantes fueron el 1,81, con una P de 0,1.
- (d) Somatometría:
- a) La media del peso al nacer fue de 1464,6 gramos de los niños con RP y de 1827,8 de los sin RP, con una P de 0,004.
 - b) El perímetro cefálico de los afectados con RP tuvo una media de 27,5, mientras que en los no RP fue de 30,1 con una P de 0,002.
 - c) La longitud al nacimiento tuvo una media de 39,8 cm en los RP y de 42,8 en los no RP con una P de 0,000.

Estos resultados quedan reflejados en la tabla VIII.

TABLA IX

	media con RP	media sin RP	P
edad gestacional	30	32.9	0.000
edad materna	30.1	29.3	0.45
nº de hijo	2.13	1.81	0.1
peso al nacer	1464.6	1827.8	0.004
longitud al nacer	39.8	42.8	0.002
p. cefálico	27.5	30.1	0.000

7.2.2. VARIABLES CATEGÓRICAS:

En la tabla número IX se muestran, resumidos, los resultados obtenidos al relacionar, las variables categóricas, con padecer RP o no. Se puede ver la χ^2 de Pearson y si es estadísticamente significativa (S), o no lo es (NS) junto con el grado de significación.

TABLA X

	Chi²	P
Sexo : varones	0.53	NS 0,46
mujeres		
Embarazo gemelar	0.09	NS 0,76
Parto	0.84	NS 0,84
Distress respiratorio	0.96	NS 0,42
Hiperoxia	7.48	S 0.006
Hipoxia	1.95	NS 0.24
Fluctuaciones PaO₂	9.5	S 0.009
Acidosis	5.96	S 0.015
Anemia	11.54	S 0,001
Transfusiones	12.41	S 0,000
Cardiopatías	4.35	S 0.037
Eco cerebral patológica	18.38	S 0,000
Infecciones (sepsis)	16.19	S 0,000
Tiempo total de O₂	57.6	S 0,000
Ventilación mecánica	41.13	S 0,000

En las siguientes tablas (se detallan los resultados del análisis univariante entre RP y las variables categóricas, que antes hemos descrito resumidamente.

1ª Sexo

	no RP	%	RP	%
Varones	86	52,8	18	60,0
Mujeres	77	47,2	12	40,0

CHI² de Pearson: 0,53

P = 0,46

2ª Embarazo gemelar

	no RP	%	RP	%
Gemelos	48	29,4	22	73,3
No gemelos	115	70,6	8	26,7

CHI² de Pearson: 0,09

P = 0,76

3ª Tipo de parto

	no RP	%	RP	%
eutócico	63	38,7	14	46,7
cesárea	93	57,1	15	50,0
instrumental	7	4,3	1	3

CHI² de Pearson: 0,82

P = 0,84

4ª Dificultad respiratoria inmediata (DRI)

	no RP	%	RP	%
no DRI	28	17.2	3	10.0
DRI	135	82.8	27	90,0

CHI² de Pearson: 0.96

P = 0,42 Fisher

5ª Hiperoxia mantenida en los controles gasométricos

	no RP	%	RP	%
no hiperoxia	126	77.3	16	53.3
hiperoxia	37	22.7	14	46.7

CHI² de Pearson: 7.48

P=0,006

6ª Hipoxia mantenida

	no RP	%	RP	%
no hipoxia	153	93.9	26	86.7
Hipoxia	10	6.1	4	13.3

CHI² de Pearson: 1.95

P = 0,24 Fisher

7ª Fluctuaciones en los niveles de oxígeno arterial

	no RP	%	RP	%
no fluctuación	158	96.9	25	83.3
fluctuación	5	3.1	5	16,7

CHI² de Pearson: 9.5

P = 0,009 Fisher

8ª Acidosis en controles gasométricos arteriales

	no RP	%	RP	%
no acidosis	135	82.8	19	63.3
Acidosis	28	17,2	11	36,7

CHI² de Pearson: 5.96

P = 0,015

9ª Anemia durante su ingreso

	no RP	%	RP	%
no anemia	93	57.1	7	23.3
Anemia	70	42.9	23	76.7

CHI² de Pearson: 11.54

P = 0,001

10ª Transfusiones realizadas durante su estancia

	no RP	%	RP	%
no transfusiones	95	58.3	7	23.3
transfusiones	68	41.7	23	76.7

CHI² de Pearson: 12.41

P = 0,000

11ª Cardiopatías detectadas mediante la ecocardiografía

	no RP	%	RP	%
no cardiopatía	127	77.9	18	60.3
cardiopatía	36	22.1	12	40.0

CHI² de Pearson: 4.35

P = 0,037

12ª Ecografía cerebral

	no RP	%	RP	%
eco normal	144	88.3	17	56.7
eco patológica (HIV)	19	11.7	13	43.3

CHI² de Pearson: 18.38

P = 0,000

13ª Infecciones (sepsis)

	no RP	%	RP	%
no infección	132	81.0	14	46.7
infección	31	19.0	16	53.3

CHI² de Pearson: 16.19

P = 0,000

14ª Tiempo total de oxigenoterapia

	no RP	%	RP	%
no oxígeno	14	8.6	1	3,3
0 - 7 días	103	63.2	4	13.3
8 - 14 días	30	18,4	7	23.3
15 - 21 días	7	4,3	2	6.7
más de 21 días	9	5.5	16	53.3

CHI² de Pearson: 57.6

P = 0,0000

15ª Ventilación mecánica

	no RP	%	RP	%
no ventilación	83	50.9	2	6.7
0 - 7 días	66	40.5	16	53.3
8 - 14 días	11	6.7	6	20.0
15 - 21 días	3	1.8	2	6.7
más de 21 días	0		4	13.3

CHI² de Pearson: 41.31

P = 0,0000

7.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para realizar este análisis, se categorizó la EG, el PRN, el PC y la TN en los siguientes grupos:

Se categorizó la EG según la estratificación aceptada internacionalmente:

1. <28 semanas.
2. 28 – 30 semanas.
3. 31 – 33 semanas.
4. 34 – 36 semanas.

El peso al nacer, en gramos, se introdujo según las siguientes categorías:

1. < 1000 gr.
2. 1000 – 1500 gr.
3. 1501 – 2000 gr.
4. 2001 – 2500 gr.
5. > 2500 gr.

El perímetro cefálico (en cm):

1. < 26.
2. 26 – 28.
3. 29 – 31.
4. > 31.

La longitud al nacer (en cm):

1. < 36.
2. 36 – 39.
3. 40 – 43.
4. 44 – 47.
5. > 47.

En las demás variables categóricas, se respetó la estratificación descrita previamente.

Se realizaron dos análisis de regresión logística, uno con todas las variables y otro, utilizando únicamente, las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante. Se consideró como variable dependiente la RP y como independiente todas las demás.

Para esto, se utilizó el paquete informático SPSS 7.5, empleando el método Backward Stepwise hacia atrás, que utiliza un alfa de 0.05 y considera como variable de confusión a aquella que produce una variación en cualquier otro coeficiente mayor de 0.1.

En el modelo final, en ambos análisis, sólo se mantuvieron como significativas las siguientes variables:

- ✓ **Edad gestacional.**
- ✓ **Tiempo total de oxígeno**

Se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA XXVI

Variable independiente	IC de la OR 95%				-2 LLR	P
	Odds Ratio	L. superior	L. inferior			
EGC					10.501	0.0148
< 28 s	0	--	--			
28 – 30 s	0.2321	0.405	1.3295			
30 – 33 s	0.1198	0.255	0.5640			
> 33 s	0.0532	0.0078	0.3607			
TOTAL					15.682	0.035
No oxígeno	0	--	--			
De 0 a 7 días	0.8963	0.841	9.5505			
De 8 a 14 días	4.1834	0.4231	41.3638			
De 15 -21 días	7.3042	0.4819	110.7165			
Más de 21 días	12.0901	1.1837	123.4895			

ABREVIATURAS

IC: intervalo de confianza

L.: límite

LLR: likelihood ratio

OR: odds ratio

De este análisis multivariante de regresión logística se deduce una fórmula con la que podremos predecir la probabilidad de padecer RP, una vez finalizado el tiempo de oxigenoterapia. Dicha fórmula es la siguiente:

$$P \text{ de RP} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3) + (\alpha_1 x_4 + \alpha_2 x_5 + \alpha_3 x_6 + \alpha_4 x_7)}}$$

La P de RP es la probabilidad de tener RP.

La β_0 es la beta basal para la EG y el tiempo total de oxigenoterapia (- 0.8151),

β_1 es la beta para los de 28-30 semanas de EG (-1.4607), la β_2 para los de 31 – 33 semanas (-2.1216) y la β_3 para los mayores de 33 semanas (-2.9338). La

x_1 tendrá valor 1 si el paciente nació de 28 a 30 semanas de EG y de cero si nació con otra EG, la x_2 tendrá valor de 1 si el paciente nació con una EG comprendida entre la 31 y la 33 semana y cero en el resto y así sucesivamente.

La α_1 es la beta del tiempo total de oxígeno < 7 días, α_2 para 8 – 14 días, α_3 para 15 – 21 días y α_4 en > 21 días de oxigenoterapia. La x_4 tiene valor 1 si recibió menos de 7 días de oxígeno y de 0 si fue otro periodo. La x_5 es 1 si recibió entre 8 y 14 días de oxígeno y cero si recibió otro periodo de tiempo y así sucesivamente.

Por ejemplo, si queremos conocer la probabilidad de padecer RP de un prematuro de 30 semanas de EG y que recibió oxigenoterapia durante 13 días, aplicaremos la fórmula según los siguientes valores de beta:

Variable EG	Beta	Variable Total	Beta
28 – 30 s	-1.4607	< 7 días	- 0.1095
31 – 33 s	- 2.1216	7 – 14 días	1.4311
> 33 s	- 2.9338	15 – 21 días	1.9884
		> 21 días	2.4924
Constante (β_0)	- 0.8151		

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-0.8151 + (-1.4607 \times 1) + (-2.1216 \times 0) + (-2.93338 \times 0) + (-0.1095 \times 0) + (1.4311 \times 1) + (1.9884 \times 0) + (2.4924 \times 0)}}$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-0.8151 + (-1.4607) + (1.4311))}} = \frac{1}{1 + e^{+0.8447}} = \frac{1}{1 + 2.33} = 0.30$$

Así un prematuro de 28 a 30 semanas de EG que recibiera entre 7 y 14 días de oxigenoterapia, independientemente de otros factores o técnicas aplicadas tendrá una probabilidad de sufrir RP del 30%. Mientras si ese mismo niño, hubiera recibido oxígeno más de 21 días, al aplicar la fórmula, nos da una probabilidad del 55.4%.

Al aplicar este modelo predictivo a todos los grupos de EG según el tiempo total de oxigenoterapia nos sale la siguiente tabla.

TABLA XXVII. Probabilidad de desarrollar RP (%)

EG	TTO ₂	No O ₂	< 7 días	8 – 14 d	15 – 21 d	> 21 días
< 28 s		30.7	28.4	64.9	76.4	84.3
28- 30 s		9.3	8.4	30	42.8	55.4
31 – 33 s		5	4.5	18.2	27.9	39
34 – 36 s		2.3	2	8.9	14.7	22.2

Es posible, explorando más prontamente a los niños con alta probabilidad de padecer RP, realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces, mejorando así su pronóstico. De este modo, si ponemos el corte en 39% de riesgo, detectaríamos al 88.3% de los que necesitaron tratamiento quirúrgico en su evolución y al 100% de los que precisaron traslado.

8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

Hemos realizado, este estudio, de manera prospectiva desde el inicio del estudio en el año 1995 hasta su finalización en Agosto de 1997. Los datos de los niños nacidos con anterioridad, se recogieron de las historias clínicas, por lo que se puede considerar un estudio retrospectivo. No obstante al recoger, de la base de datos de la Sección de Neonatología, a todos los recién nacidos ≤ 34 semanas de EG o en la 35 ó 36 semanas que precisaron O_2 durante su ingreso en el periodo neonatal y revisado el efecto de la enfermedad con posterioridad, pensamos que, en esencia, nuestro estudio es prospectivo en su globalidad.

La frecuencia global de RP observada en estos pacientes fue del 15.5%, lo que contrasta, en una primera lectura, con el resto de las frecuencias publicadas por otros autores ⁽¹⁸⁻⁴⁵⁾, en su mayoría, más altas. Aquí debemos hacer una puntualización, puesto que el grupo de estudio no ha sido el mismo en todos los estudios, si no por el contrario, éste fue muy heterogéneo. Así, mientras la mayoría seguía a los pacientes con un peso al nacer ≤ 1500 gramos y/o una edad gestacional ≤ 32 semanas, otros tomaban como referencia la edad gestacional de 30 semanas o el peso al nacer de 1250 gramos e incluso de 1000 gr. De este modo, para poder comparar, nuestros datos con los suyos, debimos estratificar nuestra frecuencia del mismo modo que ellos, tal y como se refleja en la tabla nº II de la introducción y que recordamos en esta sección. Como se ve reflejada en dicha tabla, nuestros resultados, en cuanto a la frecuencia de RP corregida por EG o por el peso de recién nacido (PRN) es similar tanto a los publicados en España como en el resto del Mundo. Los que se redujeron a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) ^(29, 33, 36) obtuvieron frecuencias de aparición de la enfermedad,

más altas (entre el 48 y el 70%) al basar su estudio sobre pacientes más prematuros y más graves y que por lo tanto, necesitaron oxigenoterapia, y se vieron sometidos a otros factores, durante más tiempo.

Además, los Servicios con mayor supervivencia de grandes prematuros, están expuestos a presentar mayor incidencia de RP.

No encontramos referencias del mes de nacimiento y el desarrollo de la enfermedad. En nuestra serie hubo un aumento porcentual de casos en los meses fríos (noviembre y diciembre) y en los nacidos en el mes de junio, pero no hubo una diferencia estadísticamente representativa con la RP. Creemos que se debería seguir investigando este aspecto en trabajos más amplios, para poder establecer o rechazar este posible valor predictivo sobre el desarrollo de la enfermedad.

Aunque tanto Termote ⁽⁸¹⁾ como otros autores ^(1, 55) han descrito casos de RP en niños que nacieron a término (RNT), nosotros, debido a los criterios de inclusión del estudio, no encontramos ninguno. Tenemos constancia de que no ha existido ningún caso durante el periodo del trabajo, al ser explorados, por el protocolo del Servicio de Oftalmología, algunos RNT a los que se administraba oxígeno en concentraciones > 40%.

Tampoco hemos tenido ningún caso en estadio 4 ó 5, debido a la derivación a otros centros de mayor nivel, de los casos más complicados.

Al realizar el examen de la retina basándonos únicamente en la EG, obtuvimos una media de peso ligeramente superior (1771 gramos) a la de aquellos que tuvieron en cuenta también, el peso al nacer. Un caso con RP, hijo de diabética, pesó 3.740 gramos.

TABLA II

País/ciudad	<1500g / <32s	<1250 gr	<1000 gr	<30s
	%	%	%	%
USA				
Texas	48			
Pittsburg		34		
Canadá		53		
Israel			68	
Australia	16			60
Sudáfrica	19.2			
Inglaterra				
Londres	30 / 21			
Liverpool	51			
Italia				
Pavia	30			
Multicéntrico				36.5
Dublín	12 (<1750g)			
Noruega	27 / 10.1			
Dinamarca	26.5			
Suecia	47.4 / 40.4			
Singapur		34.4		
La India				
Nueva Delhi	20			
Bangalore	46			
España				
Madrid	35			
Mallorca	26.2		66.6	
Córdoba				70
Nosotros	33.3	46.6	43.8	53.3

La distribución de nuestros casos de RP por estadíos y zonas oculares, pone de manifiesto que la frecuencia y la severidad fueron mayores, cuanto menor era la EG del paciente. Este dato es coincidente con lo observado en el resto de las publicaciones.

Obtuvimos un porcentaje de RP en estadíos ≥ 3 , del 53.3%, que es superior al observado en otras series con mayor número de niños afectos^(20, 23, 24, 26, 30, 31, 39, 124). Al tener casos más severos, también fue mayor la necesidad de tratamiento quirúrgico (44%), en relación con otros autores^(33, 35). Evolucionaron hacia un estadio "umbral" el 43% de nuestros casos y hacia la regresión espontánea el 57% restante. Esta evolución espontánea hacia la curación, como reseñamos en la introducción, es del 90% en la mayoría de los estudios⁽¹⁾, oscilando entre el 74%⁽³⁴⁾ y el 100%⁽³³⁾.

Por lo anteriormente expuesto, creemos, que al ampliar nuestra muestra, se aumente el número de casos con formas más leves y disminuya el de los intervenidos quirúrgicamente. Punto éste, observado en el año 1998 en nuestro Hospital (datos no recogidos en el presente trabajo). En un trabajo publicado, con aproximadamente el mismo número de casos que el nuestro (36 pacientes), se operó al 39% de los niños⁽³⁴⁾.

En todos los casos intervenidos, se realizó crioterapia bajo anestesia general en ambos ojos, sin encontrar ninguna complicación quirúrgica o anestésica. La evolución fue favorable en el 94%, precisando el 6% vitrectomía en uno de los ojos, similares a las obtenidas por Olea⁽³⁴⁾ y Pallás⁽³⁵⁾. En otras publicaciones encontraron una evolución favorable del 87%⁽¹⁰¹⁾ con láser y del 66% con crioterapia⁽¹⁵⁾. En total, el 93% de nuestra serie presentó, con o sin tratamiento,

una evolución favorable, que es comparable con la obtenida por otros autores ⁽³⁵⁾.

El diagnóstico fue realizado, según la edad corregida postconcepcional, en el 77.8% de los casos entre la 31 y la 36 semana, con una media de 35, similar a lo obtenido en otros trabajos ^(35, 125). Según la edad cronológica, al 74.1% se diagnosticó antes o durante la sexta semana de vida con una media de 5, lo que contrasta con otros autores ^(34, 125) quienes obtuvieron una media superior a las 7 semanas. Esto puede ser debido a la exclusión, en el cálculo de estos datos, de dos de nuestros casos que fueron diagnosticados tardíamente por presentar un estado crítico, del que más tarde se recuperaron.

La retinopatía del prematuro es una enfermedad a la que se ha atribuido numerosos factores de riesgo, por ello decidimos incluir en nuestro estudio, las variables consideradas como probable factor de riesgo por la mayoría de las publicaciones realizadas hasta el momento del inicio de la recogida de datos y rechazar, las que consideramos suficientemente probada su falta de relación con el desarrollo de la enfermedad, tales como el tratamiento con indometacina, la luminosidad ambiental y los factores prenatales. Como novedoso, introdujimos otras variables para ver si influían sobre la RP. Estas fueron la edad materna, el mes de nacimiento, el número de hijo y el grupo sanguíneo. Todas ellas fueron analizadas de manera univariante y multivariante.

Al realizar dichos análisis, al igual que otros muchos estudios ^(19, 20, 25, 28, 34, 40, 67, 22, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122), hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas con muchas variables en el análisis univariante, para ver reducidas a una o muy pocas variables independientes al realizar el análisis multivariante. Estos datos quedan reflejados en las tablas VII y VIII.

El mayor grado de significación, en nuestro estudio, con una $p < 0.000$, fue obtenido por la EG, el perímetro cefálico al nacimiento, transfusiones, hemorragias intraventriculares, sepsis, tiempo total de oxigenoterapia y la ventilación mecánica. En menor grado, también obtuvieron significación estadística, el PRN, la longitud al nacer, la hiperoxia mantenida, la fluctuación del PaO_2 , la acidosis con un $\text{ph} < 7.2$, la anemia y la existencia del ductus arteriosus permeable (DAP). Sin embargo al realizar el análisis multivariante mediante regresión logística, las variables con significación se redujeron a dos:

la EG y el tiempo total de oxigenoterapia. Consideramos que la edad gestacional reflejaría el grado de inmadurez del niño.

El estudio realizado por Smith ⁽²²⁾ fue el único que obtuvo significación en los embarazos múltiples y el sexo femenino, posiblemente por el escaso número de casos (15 niños con RP). Tal y como queda reflejado en las tablas siguientes, en nuestro estudio, así como en el de los otros autores, no encontramos ningún grado de significación, con dichas variables.

No tomamos en consideración la concentración de oxígeno administrada, si no la PO₂ del paciente, puesto que es este nivel el posible factor de riesgo. Se obtuvo mediante extracciones periódicas de sangre arterial o capilar arterializada y por monitorización continua con el monitor transcutáneo de PO₂, o con pulsioxímetro. Flynn ⁽¹³²⁾ apunta la posibilidad de ser mayor, tanto la frecuencia como la severidad de la RP, cuanto más tiempo esté por encima de 80mmHg la PO₂ detectada mediante un monitor transcutáneo de PO₂.

TABLA XXVII. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Variable	tesis	115	34	25	124	20	40	28	67	116	117	118	119	120	121	122
EG	S		S	S	S	S	S	S	S	S		S	S	S		S
PRN	S		S	S	S			S	S	S						
LN	S															
PCN	S															
SEXO																
E. gem													S			
Parto																
SDR		S			S							S				
↑ O ₂	S			S				S		S			S			
↓ O ₂				S												
Fluct. O ₂	S															
Acidosis	S			S				S				S	S		S	S
Anemia	S					S						S				
Transf.	S		S		S	S		S		S		S		S		S
DAP	S			S								S				
HIV	S	S			S		S	S			S					
Sepsis	S	S			S							S		S		
Total O ₂	S		S	S	S	S	S	S	S	S		S		S		S
V. M.	S	S	S	S	S		S	S				S				S
DBP	-	S			S							S			S	
Otros				β- blo							Cri sis	san gra do			Cri sis	

E. gem.: embarazo múltiple; **Fluct.:** fluctuación; **transf.:** transfusión de sangre.

V. M.: ventilación mecánica; **DBP:** enfermedad pulmonar crónica.

DAP: cardiopatía; **HIV:** hemorragia intraventricular; **S:** significativo

Purohit y colaboradores ⁽¹⁸⁾, realizaron, en 1985, uno de los primeros estudios colaborativos, en el que estudiaron a 330 niños con RP y encontraron una asociación significativa con la diabetes materna y el uso de antihistamínicos en el embarazo, factores no confirmados posteriormente, y con apneas frecuentes, DBP y sepsis.

Tanto Brown ⁽¹¹⁷⁾ en 1987, como Biglan ⁽¹²¹⁾ en 1984, encontraron más niños con RP entre aquellos que presentaron crisis convulsivas durante el periodo neonatal, factor éste, no probado en otras publicaciones consultadas ni en nuestra serie.

Tampoco comprobamos la relación entre el tratamiento materno con β bloqueantes estudiada por Gallo ⁽²⁵⁾ ni la de las xantinas y el sangrado materno analizados por Hammer ⁽¹¹⁸⁾, que fueron significativas, en sus estudios, con la aparición de RP, la primera de forma protectora y las otras dos, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad.

TABLA XXVIII. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Variable	Nuestro estudio	115	34	25	124	20	40	19	28	22	117	122
EG	S	S							S			S
PRN		S	S	S							S	
LN	S											
PCN												
Sexo										S		
E. gem.										S		
Parto												
SDR												
↑ O ₂									S			
↓ O ₂												
Fluct. O ₂												
Acidosis									S			
Anemia						S						
Transf.					S			S				S
DAP												
HIV												
Sepsis								S				
Total O ₂	S			S		S						
V.M.					S		S				S	
DBP		S										
Nº RP	30			37	121		66		42		31	73
Otros				Beta								

E. gem.: embarazo múltiple; **Fluct.:** fluctuación; **transf.:** transfusión de sangre.

V. M.: ventilación mecánica; **DBP:** enfermedad pulmonar crónica.

DAP: cardiopatía; **HIV:** hemorragia intraventricular; **S:** significativo

El peso al nacer resultó significativo, tras la regresión logística, en varios trabajos ^(25, 34, 115, 117), por lo que decidimos analizar, el peso, con distinta estratificación, obteniendo los siguientes grupos según los gramos al nacer:

1. < 1000
2. 1001 – 1250
3. 1251 –1500
4. 1501 - 1750
5. 1751 – 2000
6. > 2000

No obtuvimos tampoco significación con esta variación.

Se realizó un análisis de Regresión Logística (RL) sin el niño, hijo de madre diabética, que pesó 3740 gramos al nacer, para ver si este caso nos podría alterar el resultado final y por lo tanto no resultar significativo la variable PRN. Este cambio no modificó el producto final del análisis.

También se estudió la variable peso al nacer, realizando los percentiles de peso a cada uno de los 193 recién nacidos estudiados, analizando así, dos nuevas variables:

1^a. A la que llamamos bajo peso para su EG (BPEG) y que dividimos en dos grupos, dando el valor 1 a los que su peso al nacer estaba por encima del percentil 10, y el 2, a los que su peso era inferior al percentil 10.

2^a. A la que llamamos peso elevado para la edad gestacional (PEEG), a la que también dividimos en dos grupos, dando el valor 1 a los que estuvieron por debajo del percentil 90, y 2, a los > p 90.

Ninguno de estos grupos se asoció con la RP, ni alteraron el resultado final del estudio.

La administración de transfusiones, que ya fue relacionada en 1952 por Maller⁽¹²⁶⁾ con la aparición de RP, resultó significativa en algunos de los trabajos reseñados en la tabla XXVI, después de realizar el análisis multivariante^(19, 124, 122) así como en otros publicados por diferentes autores⁽¹²³⁾, lo que nos llevó nuevamente a la realización de otras categorías de la variable transfusión, con el fin de obtener resultados significativos. Para ello, se formaron otras dos variables:

- a. Transfusión sin codificar: introduciendo el número total de transfusiones administradas a cada paciente.
- b. Transfusión codificada en los siguientes grupos:
 1. no transfundido.
 2. 1 ó 2 transfusiones.
 3. Más de dos transfusiones.

Con estas modificaciones, tampoco varió el resultado final.

El estudio multicéntrico italiano⁽³¹⁾ de 1997 (no incluido en la tabla), aplicó la regresión logística (RL) únicamente a los niños con grados de RP severas (≥ 3) y encontró algunos resultados iguales a los de nuestra serie con una significación de la EG y del tiempo de administración del oxígeno. También resultaron significativas otras variables, unas, no estudiadas por nosotros, como la enterocolitis necrotizante y el uso de esteroides prenatales y otras, sí estudiadas pero en las que no obtuvimos significación: el peso al nacer y el síndrome de distrés respiratorio.

El tiempo de ventilación mecánica y la cantidad de transfusiones son variables en las que no encontramos significación, pero que sí la hallaron otros autores ^(19, 40, 124, 122) al realizarlo sobre un número mayor de niños. Pensamos que, al aumentar nuestra muestra, es posible encontrar relación con la RP y estas dos variables.

El hecho de que en todos los trabajos consultados y en el nuestro mismo, encontremos diferencias significativas en un gran número de variables en el análisis univariante, que luego se reducen notablemente al aplicarles, en su conjunto, el análisis multivariante, nos hace pensar que estos factores, aunque no intervienen de manera independiente en la aparición de la retinopatía del prematuro, sí podrían participar en su desarrollo o evolución al actuar sobre una retina inmadura.

Así estamos de acuerdo con Holmstrom ⁽¹¹⁵⁾ y con Peralta ⁽⁸⁹⁾ en que la prematuridad per se, permanece como el factor de riesgo más intenso para padecer la retinopatía del prematuro y que el oxígeno, es necesario pero no suficiente, en la génesis de la RP.

Al realizar estudios más amplios y completos sobre la incidencia y evolución de la RP, las indicaciones y el tiempo de inicio en la exploración oftálmica, de los niños de riesgo, se han ido reduciendo, con el fin de evitar exploraciones innecesarias, pero con la seguridad de no dejar sin diagnóstico ninguna forma severa de RP.

Así desde observar, al principio, a todos los niños con PRN \leq 2500 gramos y/o con EG \leq 37 semanas llegaron en 1997, por recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría y de Oftalmología ⁽¹⁴⁾ (Tabla XXVII), a ver únicamente a los menores de 1250 gramos y/o a los \leq 28 semanas de EG. Recientemente se han alzado voces, más precavidas, en contra de tal reducción. Así Wright ⁽⁹⁰⁾, recoge casos de entre 28 y 32 semanas de EG que precisaron tratamiento quirúrgico, por lo que propone elevar el dintel hasta las 32 semanas de EG. Por otra parte, Deshpande ⁽¹³⁰⁾, al comprobar que el 26.1% de todos los casos de RP se daban en niños que pesaron al nacer más de 1500 gramos, sugiere revisar a todos los menores de 2000 gramos.

TABLA XXIX			
Año	Autor / País	Indicaciones	EC / EPC
1990	Fledelius ⁽¹³¹⁾ . Dinamarca	\leq 32s <1750g	
1991	CRIO-ROP ⁽¹⁷⁾ . USA	<1250g	4-6 s
1992	Fielder ^(128,129) . UK	\leq 31s <1500g	
1993	Holmstrom ⁽²⁶⁾ . Suecia	\leq 32s	5 s
1994	Takeuchi ⁽⁹⁵⁾ . Japón		3 s / 29 s
1995	Feith ⁽⁹³⁾ . Australia	<1250g	
1995	Colegio Británico OFT	\leq 31s \leq 1500g	
1997	AAP ⁽¹⁴⁾ . USA	\leq 28s \leq 1250g	4-6s / 31-32s
1998	Wright ⁽⁹⁰⁾ . USA	\leq 32s \leq 1500g	
1998	Hutchinson ⁽¹²⁵⁾ . USA		7 s / 34 s

EC: edad cronológica
EPC: edad corregida postconcepcional

Si hubiéramos seguido, en nuestro trabajo, estas recomendaciones (≤ 32 s y/o ≤ 1500 g) basadas en estudios, algunos multicéntricos y en distintos países, con hasta 4099 niños y 17 años revisados, no habríamos diagnosticado a 4 (13.3%) de nuestros casos, uno de los cuales, con afectación de la zona 1, precisó tratamiento quirúrgico. Por este motivo, pensamos que cada país o cada zona ha de realizar su estudio de incidencia y establecer sus propias indicaciones.

Actualmente se cuestiona ⁽⁹²⁾ el parámetro a utilizar, el PRN o la EG o ambos, para la realización de dicha exploración. Nosotros pensamos que el peso no sería el más idóneo, puesto que incluiríamos algunos niños nacidos a término y por tanto con la vascularización retiniana completa o casi. Tal es el caso de los niños con crecimiento intrauterino retardado. Además, si no se tiene en cuenta la EG, se escaparían algunos prematuros con peso elevado para su edad gestacional. En nuestro Área de Salud, explorando a todos los niños ≤ 33 semanas de EG, sin tener en cuenta el PRN, sólo habríamos dejado de diagnosticar 2 casos (6.6%) que no precisaron tratamiento quirúrgico.

Por último, resaltar que ninguno de los trabajos consultados, han realizado un **modelo predictivo** como hemos realizado nosotros, pudiendo actuar rápidamente en los casos en los que la probabilidad de evolucionar hacia una retinopatía del prematuro resultase alta.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. La incidencia de Retinopatía del Prematuro en el Hospital General de Albacete, es similar a la obtenida por la mayoría de los autores.
2. Los dos únicos factores de riesgo que hemos encontrado en la enfermedad, han sido la inmadurez retiniana, representada por la variable edad gestacional, y la duración de la exposición al oxígeno suplementario.
3. Todas las demás variables estudiadas, han sido poco consistentes en el desarrollo de la Retinopatía del Prematuro.
4. Desde el punto de vista de la profilaxis, la prevención de la prematuridad y la restricción del aporte de oxígeno al mínimo indispensable resultan ser, por tanto, las medidas de mayor interés.
5. Para poder realizar una adecuada terapéutica, deberá establecerse una pauta exploratoria en la que se observe el fondo de ojo a todos los niños nacidos a la 33 semana de edad gestacional o antes. Este examen se realizará por primera vez a las 5 semanas de vida o a la 35 semana de edad corregida postconcepcional.
6. En los niños que tras aplicarles nuestro modelo predictivo, tuvieran una probabilidad mayor del 39% de evolucionar hacia la retinopatía del prematuro, se adelantará la exploración a las cuatro semanas y se repetirá semanalmente hasta la vascularización completa de la retina o hasta la aparición de la retinopatía del prematuro.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) FLYNN JT. *Retinopatía del prematuro*. Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1987; 6: 1623-1653.
- (2) GIL-GILBERNAU JJ. *Retinopatía del prematuro: fibroplasia retrolental*. *Oftalmología en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento*. Ed. Scriba 1991: 147-169.
- (3) UNSWORTH AC. *Retrolental fibroplasia. A preliminary report*. Arch Ophthalmol 1948;40:341-346.
- (4) TERRY TL. *Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report*. Am J Ophthalmol 1942;25:203-204.
- (5) ZACHARIAS L. *Retrolental fibroplasia: A survey*. Am J Ophthalmol 1952;35:1426-1458.
- (6) OWENS WC, OWENS EV. *Retrolental fibroplasia in premature infants*. Am J Ophthalmol 1949;32:1-21.
- (7) CAMPBELL K. *Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: A clinical approach*. Med J Aust 1951;2:48-50.
- (8) PATZ A, HOECK LE, DE LA CRUZ E. *Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia*. Am J Ophthalmol 1952;35:1248-1252.
- (9) KINSEY VE. *Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen*. Arch Ophthalmol 1956;56:481-543.
- (10) CROSS KW. *Cost of preventing retrolental fibroplasia?*. Lancet 1973;2:954-956.

-
- (11) GODDÉ-JOLLY D. *Patología de la retina. Retinopatía de los prematuros*. En "Oftalmología pediátrica". Ed. Masson. 1994;213-221.
- (12) COMMITTEE (THE) FOR CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. *An international classification of retinopathy of prematurity*. Pediatrics 1984 Jul;74(1):127-133.
- (13) COMMITTEE (THE) FOR CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. *An international classification of retinopathy of prematurity. II The classification of retinal detachment*. Arch Ophthalmol 1987;105:906-912.
- (14) JOINT (A) STATEMENT OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AND THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. *Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity*. Ophthalmol 1997;104:5,888-889.
- (15) CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 ½ year outcome-structure and function*. Arch Ophthalmol 1993;111:339-344.
- (16) LUCEY JF, DANGERMAN B. *A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia*. Pediatrics 1984;7 B:1.
- (17) PALMER EA, FLYNN JT, HARDY RJ, PHELPS DL, PHILLIPS CL, SCHAFFER DB, OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *Incidence and early course of retinopathy of prematurity*. Ophthalmol 1991;98:1628-1640.
- (18) NATIONAL COLLABORATIVE STUDY ON PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PREMATURE INFANTS. PUROHIT DM, ELLISON RC, ZIERLER S, MIETTINEN OS, NADAS AS. *Risk factors for retrolental*

fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. Pediatrics 1985 Sep;76(3):339-344.

⁽¹⁹⁾ MAHESHWARI R, KUMAR H, PAUL VK, SINGH M, DEORARI AK, TIWARI HK. *Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi.* Natl Med J India 1996 Sep;9(5):211-214. (Abstracts).

⁽²⁰⁾ REKHA S, BATTU RR. *Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors.* Indian Pediatr 1996 Dec;33(12):999-1003. (Abstracts).

⁽²¹⁾ STRAKER CA, VAN DER ELST CW. *The incidence of retinopathy of prematurity at Groote Schuur Hospital, Cape Town.* S Afr Med J 1991 Sep 21;80(6):287-288. (Abstracts).

⁽²²⁾ SMITH J, SPURRIER N, GOGGIN M. *Retinopathy of prematurity in a south Australian neonatal intensive care unit.* Aust N Z J Ophthalmol 1995 Feb;23(1):49-54.

⁽²³⁾ PIERCE EA, FOLEY ED, SMITH LE. *Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 1996 Oct;114(10):1219-1228.

⁽²⁵⁾ GALLO JE, JACOBSON L, BROBERGER U. *Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity.* Acta Paediatr 1993 Oct;82(10):829-834.

⁽²⁶⁾ HOLMSTRÖM G, EL AZAZI M, JACOBSON L, LENNERSTRAND G. *A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden.* Br J Ophthalmol 1993 Jul;77(7):417-423.

-
- (27) ARROE M, PEITERSEN B. *Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit.* Acta Paediatr 1994 May;83(5):501-505.
- (28) PRENDIVILLE A, SCHULENBURG WE. *Clinical factors associated with retinopathy of prematurity.* Arch Dis Child 1988;63:522-527.
- (29) CLARK DI, O'BRIEN C, WEINDLING AM, SAEED M. *Initial experience of screening for retinopathy of prematurity.* Arch Dis Child 1992;67:1233-1236.
- (30) JANDECK C, KELLNER U, HELBIG H, VERSMOLD H, FOERSTER MH. *Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy.* Ger J Ophthalmol 1995 May;4(3):131-136.
- (31) THE ITALIAN ROP STUDY GROUP. *Italian multicentre study on retinopathy of prematurity.* Eur J Pediatr 1997 Dec;156(12):939-943.
- (32) BIANCHI PE, SALATI R, GUAGLIANO R, TRASELLI GP, RONDINI G, TRIMARCHI F. *Review of experience with retinopathy of prematurity from the Pavia registry (1990-1993).* Eur J Ophthalmol 1996 Apr;6(2):187-191.
- (33) PARRAGA QUILES MJ, SANCHEZ PEDRAZA R, BARREIRO LUCAS JC, CAÑETE ESTRADA R, FERNANDEZ GUTIERREZ F, ZAPATERO MARTINEZ M, GALLARDO GALERA JM. *Retinopathy of prematurity. The results after a 1-year follow-up.* An Esp Pediatr 1996 May;44(5):482-484.
- (34) OLEA VALLEJO JL, CORRETERGER RUHI FJ, SALVAT SERRA M, FRAU ROTGER E, GALIANA FERRE C, FIOLE JAUME M. *[Risk factors in retinopathy of prematurity].* An Esp Pediatr 1997 Aug;47(2):172-176.

-
- (35) PALLAS ALONSO CR, TEJADA PALACIOS P, MEDINA LOPEZ MC, MARTIN PUERTO MJ, ORBEA GALLARDO C, BARRIO ANDRES MC. *Retinopatía del prematuro: nuestra experiencia*. An Esp Pediatr 1995;42(1):52-56.
- (36) PROCIANOY RS, GARCIA-PRATS JA, HITTNER HM, ADAMS JM, RUDOLPH AJ. *An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants*. Acta Paediatr Scand 1981 Jul;70(4):473-477.
- (37) HUNGERFORD J, STEWART A, HOPE P. *Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage*. Br J Ophthalmol 1986 Jun;70(6):463-468.
- (38) REISNER SH, AMIR J, KRIKLER R, NISSENKORN I, BEN-SIRA I. *Retinopathy of prematurity: incidence and treatment*. Arch Dis Child 1985;60:698-701.
- (39) TODD DA, KENNEDY J, ROBERTS S, WATTS J, PSAILA K, JHON E. *Retinopathy of prematurity in infants less than 29 week's gestation at birth*. Aust N Z J Ophthalmol 1994;22(1):19-23.
- (40) BROWN DR, BIGLAN AW, STRETAVSKY MMA. *Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and broncopulmonary displasia*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1990 Sep;27(5):268-271.
- (41) PAGE JM, SCHNEEWEISS S, WHYTE HEA, HARVEY P. *Secuelas oculares en los recién nacidos prematuros*. Pediatrics (ed. esp.) 1993;36(6):352-356.

-
- (42) GORMAN WA, FALLON M, KELLY M, CLARKE T, GRIFFIN E, MATTHEWS T, MURPHY J, O'BRIEN N, SHERIDAN M. *The Dublin outcome for low birth-weight infants*. Ir Med J 1996 Sep;89(5):186-187. (Abstracts).
- (43) SCHALIJ-DELFOOS NE, CATS BP. *Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994*. Acta Ophthalmol Scand 1997 Feb;75(1):72-75.
- (44) LEO SW, CHEONG PY. *Incidence of retinopathy of prematurity in Singapore*. Singapore Med J 1997 Feb;38(2):54-57. (Abstracts).
- (45) SAUNDERS RA, DONAHUE ML, CHRISTMANN LM, PAKALNIS AV, TUNG B, HARDY RJ, PHELPS DL. *Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*. Arch Ophthalmol 1997 May;115(5):604-608.
- (46) ASTHON NW. *Oxygen and the growth and development of retinal vessels*. Am J Ophthalmol 1966;62:412-435.
- (47) FLYNN JT. *The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics?* Eye 1992;6(Pt 2):161-165.
- (48) KELLY FJ. *Free radical disorders of preterm infants*. Br Med Bull 1993 Jul;49(3):668-678.
- (49) FLYNN JT, O'GRADY GE, HERRERA J, KUSHNER BJ, CANTOLINO S, MILAN W. *I. Clinical observations*. Arch Ophthalmol 1977;95:217-223.
- (49) HAUGEN OH, MARKESTAD T. *Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study*. Acta Ophthalmol Scand 1997 Jun;75(3):305-307.
- (50) KUSHNER B, ESSNER D, COHEN IJ, FLYNN JT. *Retrolental fibroplasia. II. Pathological correlation*. Arch Ophthalmol 1977;95:29-38.

-
- (51) PHELPS, DL. *Retinopatía del prematuro*. Pediatrics in Review 1995;16:137-146.
- (52) MCLEOD DS, BROWNSTEIN R, LUTTY GA. *Vaso-obliteration in the canine model of oxygen-induced retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996 Feb;37(2):300-311.
- (53) SILVERMAN WA. *Retinopathy of prematurity: Oxygen dogma challenged*. Arch Dis Child 1982;57:731-733.
- (54) PENN JS, HENRY MM, WALL PT, TOLMAN BL. *The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995 Sep;36(10):2063-2070.
- (55) JOHNS KJ, JOHNS JA, FEMAN SS, DODD DA. *Retinopathy of prematurity in infants with cyanotic congenital heart disease*. Am J Dis Child 1991 Feb;145(2):200-203.
- (56) BANCALARI E, FLYNN J, GOLDBERG RN, BAWOL R, CASSADY J, SCHIFFMAN J, FEUER W, ROBERTS J, GILLINGS D, SIM E. *Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity*. Pediatrics 1987 May;79(5):663-669.
- (57) HIGGINS RD, HENDRICKS-MUNOZ KD, CAINES VV, GERRETS RP, RIFKIN DB. *Hyperoxia stimulates endothelin-1 secretion from endothelial cells; modulation by captopril and nifedipine*. Curr Eye Res 1998 May;17(5):487-493.
- (58) RAJU TN, LANGENBERG P, BHUTANI V, QUINN GE. *Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials*. J Pediatr 1997 Dec;131(6):844-850.

-
- (59) PAPP A, NEMETH I, PELLE Z, TEKULICS P. *Prospective biochemical study of the antioxidant defense capacity in retinopathy of prematurity.* Orv Hetil 1997 Jan 26;138(4):201-205.
- (60) PHELPS DL, ROSENBAUM AL, ISENBERG SJ, LEAKE RD, DOREY FJ. *Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial.* Pediatrics 1987 Apr;79(4):489-500.
- (61) TASMAN W. *The natural history of active retinopathy of prematurity.* Ophthalmology 1984;91:1499-1502.
- (62) JHONSON L, BOWEN FW, ABBASI S, HERRMANN N, WESTON M, SACKS L, PORAT R, STAHL G, PECKHAM G, DELIVORIA M, QUINN G, SCHAFFER D. *Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1500 grams or less.* Pediatrics 1985;619-638.
- (63) PHELPS DL, ROSENBAUM AL. *The role of tocoferol in oxygen induced retinopathy.* Pediatrics 1977;59:998-1005.
- (64) BIGLAN AW, BROWN DR, REYNOLDS JD, MILLEY JR. *Risk factors associated with retrolental fibroplasia.* Ophthalmology 1984;91:1504-1511.
- (65) HOLMES JM, ZHANG S, LESKE DA, LANIER WL. *Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat.* Curr Eye Res 1998 Jun;17(6):608-616.
- (66) SALOKORPI T, ERONEN M, VON WENDT L. *Growth and development until 18 months of children exposed to tocolytics indomethacin or nylidrin.* Neuropediatrics 1996 Aug;27(4):174-177.

- (67) YEH TF, RAVAL D, PYATI S, PILDES RS. *Retinopathy of prematurity (ROP) and indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus (PDA)*. Prostaglandins 1983 Mar;25(3):385-391.
- (68) HIGGINS RD, MENDELSON AL, DEFEO MJ, UCSEL R, HENDRICKS-MUNOZ KD. *Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 1998 May;116(5):601-605.
- (69) SUSKE G, OESTREICH K, VARNHOLT V, LASCH P, KACHEL W. *Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants*. Acta Paediatr 1996 Jun;85(6):713-718.
- (70) JACOBS MA, BLANCO CE. *The incidence of retinopathy of prematurity and steroid therapy for broncho-pulmonary dysplasia*. J Perinat Med 1998;26(1):13-16.
- (71) HESSE L, EBERL W, SCHLAUD M, POETS CF. *Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity*. Eur J Pediatr 1997 Jun;156(6):465-470.
- (71) RAMANATHAN R, SIASSI B, DELEMOS RA. *Severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants after short-term dexamethasone therapy*. J Perinatol 1995 May;15(3):178-182.
- (72) HEGYI T, GOLDIE E, HIATT M. *The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant*. J Perinatol 1994 Jul;14(4):296-300.
- (73) FAUCHERE JC, MEIER-GIBBONS FE, KOERNER F, BOSSI E. *Retinopathy of prematurity and bilirubin--no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological anti-oxidant*. Eur J Pediatr 1994 May;153(5):358-362.



-
- (74) ROMEO MG, TINA LG, SCUDERI A, DI PIETRO M, CARACCILOLO M, DISTEFANO G. *Variations of blood bilirubin levels in the newborn with and without retinopathy of prematurity*. *Pediatr Med Chir* 1994 Jan;16(1):59-62.
- (75) HIGGINS RD, PHELPS DL. *Oxygen-induced retinopathy: lack of adverse heparin effect*. *Pediatr Res* 1990 Jun;27(6):580-582.
- (76) AXER-SIEGEL R, SNIR M, MA'AYAN A, NA'OR N, DAVIDSON S, WEINBERGER D, YASSUR Y. *Retinopathy of prematurity and surfactant treatment*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996 May;33(3):171-174.
- (77) BRUNNER-DI PIETRO D, BOSSI E, KOERNER F. *Screening for retinopathy of prematurity after surfactant treatment*. *Eur J Pediatr* 1995;154(9 Suppl 4):S90-S94.
- (78) HOLMES JM, CRONIN CM, SQUIRES P, MYERS TF. *Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994 May;31(3):189-191.
- (79) KENNEDY J, TODD DA, WATTS J, JOHN E. *Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pre - and postsurfactant*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997 Sep;34(5):289-292.
- (80) PENNEFATHER PM, TIN W, CLARKE MP, FRITZ S, STRONG NP. *Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment*. *Br J Ophthalmol* 1996 May;80(5):420-424.
- (81) TERMOTE J, SCHALIJ-DELFOS NE, CATS BP, WITTEBOL-POST D, HOGERVORST BR, BROUWERS HAA. *Less severe retinopathy of prematurity by surfactant replacement therapy*. *Acta Paediatr* 1996;85:1491-1496.

- (82) OMRI B, BLANCHER C, NERON B, MARTY MC, RUTIN J, MOLINA TJ, PESSAC B, CRISANTI P. *Retinal dysplasia in mice lacking p56lck*. *Oncogene* 1998 May 7;16(18):2351-2356.
- (83) SAUGSTAD OD, ROGNUM TO. *High postmortem levels of hypoxanthine in the vitreous humor of premature babies with respiratory distress syndrome*. *Pediatrics* 1988 Mar;81(3):395-398.
- (84) SEIBERTH V, LINDERKAMP O, KNORZ MC, LIESENHOFF H. *A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity*. *Am J Ophthalmol* 1994 Oct 15;118(4):492-495.
- (85) LIGHT REDUCTION IN RETINOPATHY OF PREMATURITY (LIGHT-ROP) COOPERATIVE GROUP. REYNOLDS JD, HARDY RJ, KENNEDY KA, SPENCER R, VAN HEUVEN WA, FIELDER AR. *Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity*. *N Engl J Med* 1998 May 28;338(22):1572-1576.
- (86) GAROON I, EPSTEIN G, SEGALL M, RABB MF, LAFRANCO F, QUIRK TC. *Vascular tufts in retrolental fibroplasia*. *Ophthalmology* 1980;87:1128-1132.
- (87) CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. *The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year*. *Arch Ophthalmol* 1994 Jul;112(7):903-912.
- (88) KANSKI JJ. *Retinopatía de la prematuridad*. En "Oftalmología clínica". 2ª edición española 1992; 263-265.
- (89) PERALTA CALVO J, ABELAIRAS GOMEZ J. *La retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental) hoy*. *Pediatría rural y extrahospitalaria*. 1996 Enero;235(XXVI):9-13.

-
- (90) WRIGHT K, ANDERSON ME, WALKER E, LORCH V. *Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era?* Pediatrics 1998 Jul;102(1 Pt 1):31-34.
- (91) SCHALIJ-DELFOS NE, ZIJLMANS BL, WITTEBOL-POST D, TAN KE, CATS BP. *Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply?* J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1996 Jan;33(1):35-38.
- (92) GOBLE RR, JONES HS, FIELDER AR. *Are we screening too many babies for retinopathy of prematurity?* Eye 1997;11(Pt 4):509-514.
- (93) KEITH CG, DOYLE LW. *Retinopathy of prematurity in infants weighing 1000-1499 g at birth.* J Paediatr Child Health 1995 Apr;31(2):134-136.
- (94) JANDECK C, KELLNER U, KOSSEL H, BARTSCH M, VERSMOLD HT, FOERSTER MH. *Retinopathy of prematurity in infants of birth weight > 2000 g after haemorrhagic shock at birth.* Br J Ophthalmol 1996 Aug;80(8):728-731.
- (95) TAKEUCHI A, NAGATA M, TERAUCHI H, EGUCHI K, OSHIMA T, MAJIMA A, TSURUOKA Y, KOBAYASHI T, YONEMOTO H, OOMOTO T. *Multicenter prospective study of retinopathy of prematurity--II. Optimum timing of the first examination.* Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1994 Jul;98(7):679-683 .
(Abstracts).
- (96) SMIRNIOTOPOULOS JG, BARGALLO N, MAFEE MF. *Differential diagnosis of leukokoria: radiologic-pathologic correlation.* Radiographics 1994 Sep;14(5):1059-1079 .

-
- (97) ALON T, HEMO I, ITIN A, PE'ER J, STONE J, KESHET E. *Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity*. Nat Med 1995 Oct;1(10):1024-1028.
- (98) FONSECA A, PERALTA J, ABELAIRAS J. *¿Cómo puede tratarse la RP una vez que se ha iniciado?*. En "Retinopatía del prematuro". Allergan 1996;29-31.
- (99) SAITO Y, HATSUKAWA Y, LEWIS JM, KOIKE H, OMOTO T, TANO Y. *Macular coloboma-like lesions and pigment abnormalities as complications of cryotherapy for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants*. Am J Ophthalmol 1996 Sep;122(3):299-308.
- (100) LING CS, FLECK BW, WRIGHT E, ANDERSON C, LAING I. *Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome*. Br J Ophthalmol 1995 Jul;79(7):637-641.
- (101) TSITSIS T, TASMAN W, MCNAMARA JA, BROWN G, VANDER J. *Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity*. Trans Am Ophthalmol Soc 1997;95:231-236.
- (102) SEIBERTH V, LINDERKAMP O, VARDARLI I, KNORZ MC, LIESENHOFF H. *Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity in eyes with tunica vasculosa lentis*. Am J Ophthalmol 1995 Jun;119(6):748-751.
- (103) GALLO JE, HOLMSTROM G, KUGELBERG U, HEDQUIST B, LENNERSTRAND G. *Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5-10 years*. Br J Ophthalmol 1991 Sep;75(9):527-531.

-
- (104) THE CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURE COOPERATIVE GROUP. QUINN GE, DOBSON V, BARR CC, DAVIS BR, PALMER EA, ROBERTSON J, SUMMERS CG, TRESE MT, TUNG B. *Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years*. Ophthalmology 1996 Apr;103(4):595-600.
- (105) TRESE MT, DROSTE PJ. *Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1998 Jun;105(6):992-997.
- (106) CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURE COOPERATIVE GROUP. QUINN GE, DOBSON V, KIVLIN J, KAUFMAN LM, REPKA MX, REYNOLDS JD, GORDON RA, HARDY RJ, TUNG B, STONE RA. *Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity*. Ophthalmology 1998 Jul;105(7):1292-1300.
- (107) THE CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURE COOPERATIVE GROUP. QUINN GE, DOBSON V, REPKA MX, REYNOLDS J, KIVLIN J, DAVIS B, BUCKLEY E, FLYNN JT, PALMER EA. *Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams*. Ophthalmology 1992 Mar;99(3):329-340.
- (108) SEIBERTH V, FREIWALD R, KNORZ MC, LIESENHOFF H. *Ocular findings in former premature infants at the age of 11 to 14 years*. Klin Monatsbl Augenheilkd 1994 Jun;204(6):513-517. (Abstracts).
- (109) PENNEFATHER PM, TIN W, STRONG NP, CLARKE MP, DUTTON J, COTTRELL DG. *Refractive errors in children born before 32 weeks gestation*. Eye 1997;11(Pt 5):736-743.

-
- (110) EK U, FERNELL E, JACOBSON L, GILLBERG C. *Relation between blindness due to retinopathy of prematurity and autistic spectrum disorders: a population-based study.* Dev Med Child Neurol 1998 May;40(5):297-301.
- (111) FLEDELIUS HC, HILLEROD SYGEHUS, OJENAFDELING O. *[Brain damage in relation to occurrence of retinopathy of prematurity. A regional ophthalmologic follow up of premature infants born 1982-1984].* Ugeskr Laeger 1998 Jun 15;160(25):3720-3723.
- (112) SUGIMOTO S, FURUKAWA A, HATSUKAWA Y, YANAGIHARA K, SAITO Y. *Weak association between retinopathy of prematurity and neurological disorders in childhood.* Jpn J Ophthalmol 1998 Mar;42(2):142-145. (Abstracts).
- (113) FLEDELIUS HC. *Central nervous system damage and retinopathy of prematurity--an ophthalmic follow-up of prematures born in 1982-84.* Acta Paediatr 1996 Oct;85(10):1186-1191.
- (114) FERRONE PJ, TRESE ML, WILLIAMS GA, COX MS. *Good visual acuity in an adult population with marked posterior segment changes secondary to retinopathy of prematurity.* Retina 1998 Jul;18(4):335-338.
- (115) HOLMSTROM G, BROBERGER U, THOMASSEN P. *Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study.* Acta Ophthalmol Scand 1998 Apr;76(2):204-207.
- (116) BECKER H, LIESER K, HELLER K. *Effect and correlation of various risk factors in the development of retinopathy of prematurity. A retrospective study of 338 premature infants.* Klin Monatsbl Augenheilkd 1990 Jun;196(6):456-459.
- (117) BROWN DR, MILLEY JR, RIPEPI UJ, BIGLAN AW. *Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates.* Am J Dis Child 1987 Feb;141(2):154-160.

-
- (118) HAMMER ME, MULLEN PW, FERGUSON JG, PAI S, COSBY C, JACKSON KL. *Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol 1986 Jul 15;102(1):1-6.
- (119) KOERNER F, BOSSI E, WETZEL C, FLURY B. *Retinopathy of prematurity: the influence of gestational age and retinal maturity on the statistical behavior of risk factors*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986;224(1):40-45.
- (120) CATS BP, TAN KE. *Retinopathy of prematurity: review of a four-year period*. Br J Ophthalmol 1985 Jul;69(7):500-503.
- (121) BIGLAN AW, BROWN DR, REYNOLDS JD, MILLEY JR. *Risk factors associated with retrolental fibroplasia*. Ophthalmology 1984 Dec;91(12):1504-1511.
- (122) BOSSI E, KOERNER F, FLURY B, ZULAUF M. *Retinopathy of prematurity: a risk factor analysis with univariate and multivariate statistics*. Helv Paediatr Acta 1984 Oct;39(4):307-317.
- (123) SACKS LM, SCHAFFER DB, ANDAY EK, PECKHAM GJ, DELIVORIA-PAPADOPOULOS M. *Retrolental fibroplasia and blood transfusion in very low-birth-weight infants*. Pediatrics 1981 Dec;68(6):770-774.
- (124) PALLÁS CR, DE LA CRUZ FJ, TEJADA P, OLMEDO I, MEDINA C. *Neonatal determinants for retinopathy of prematurity in very low birth weight babies: transfusions revisited. A follow-up study*. 1998. En Prensa.
- (125) HUTCHINSON AK, SAUNDERS RA, O'NEIL JW, LOVERING A, WILSON ME. *Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 1998 May;116(5):608-612.
- (126) MALLEK H, SPOHN P. *Retrolental Fibroplasia*. Canad M A J 1950 DEC;63:586-588.

- (127) TERMOTE JUM, SCHALIJ-DELFOOS NE, WITTEBOL-POST D, BROUWERS HAA, HOGERVORST BR, CATS BP. *Surfactant replacement therapy: a new risk factor in developing retinopathy of prematurity?* Eur J Pediatr 1994;153:113-116.
- (128) FIELDER AR, LEVENE MI. Screening for retinopathy of prematurity. Arch Dis Child 1992;67:860-867.
- (129) FIELDER AR, SHAW DE, ROBINSON J, NG YK. *Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study.* Eye 1992;6:233-242.
- (130) DESHPANDE DA, CHATURVEDI M, GOPAL L, RAMACHANDRAN S, SHANMUGASUNDARAM R. Treatment of threshold retinopathy of prematurity. Indian J Ophthalmol 1998 Mar;46(1):15-19 (Abstract).
- (131) FLEDELIUS HC, ROSENBERG T. *Retinopathy of prematurity. Where to set screening limits? Recommendations based on two Danish surveys.* Acta Paediatr Scand 1990 Oct;79(10):906-910.
- (132) FLYNN JT, BANCALARI E, SNYDER ES, GOLDBERG RN, FEUER W, CASSADY J, SCHIFFMAN J, FELDMAN HI, BACHYNSKI B, BUCKLEY E, ROBERTS J, GILLINS D. *A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity.* N Engl J Med 1992 Apr 16;326(16):1050-1054.

