



Universidad de Valladolid

TRABAJO FINAL DE MÁSTER

RETINOPATÍA DEL PREMATURO: ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS. DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL.

ALUMNO: ALEJANDRO VIZCAÍNO CABEZÓN
TUTORA: DRA. EVA MARIA SOBAS ABAD
COTUTOR: DR. SALVADOR PASTOR IDOATE
MÁSTER DE ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA
CURSO ACADÉMICO 2023-2024

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad causada por la vascularización anormal de la retina que involucra factores metabólicos y dependientes de oxígeno. Los prematuros menores a 32 semanas de gestación y menores a 1500 gramos son las dos entidades más importantes que predisponen a la aparición de la ROP, aunque existen otros muchos factores que pueden aumentar la incidencia de esta enfermedad.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyeron todos los prematuros menores de 32 semanas nacidos en el hospital de Salamanca entre 2011 y 2020, con una muestra total de 391 prematuros menores a 32 semanas.

RESULTADOS: De los 391 recién nacidos (RN) prematuros 50 desarrollaron ROP correspondiendo a un 12,8% de total de la muestra. La media del peso al nacimiento (gramos) para los que desarrollaron ROP fue de $928,32 \pm 215,08$ DS frente a los libres de ROP $1453,36 \pm 375,95$ DS y para la edad gestacional (semanas) fue $26,50 \pm 1,787$ DS y $30,22 \pm 1,769$ DS, respectivamente, habiendo diferencias estadísticas para ambas. La mayor parte de las variables clínicas estudiadas mostraron una $p < 0,0001$, confirmando la asociación a un incremento de la ROP, a excepción de el sexo, tipo de parto, parto múltiple, número de apneas y enterocolitis necrotizante con resultados no significativos.

CONCLUSIONES: La baja edad gestacional, el bajo peso al nacer, la administración de oxígeno, especialmente la ventilación mecánica, el ductus arterioso persistente, la necesidad de surfactante, la sepsis tardía las transfusiones aumentan la incidencia y gravedad de la ROP. Otros factores que aumentan la incidencia de la ROP, pero no su gravedad es: la reanimación, bajas puntuaciones de Apgar, largas estancias hospitalarias, enterocolitis necrotizante y apneas. Los efectos del parto vaginal, partos múltiples, raza caucásica y género masculino son menos claros para establecer su asociación con la ROP.

PALABRAS CLAVES: Retinopatía del prematuro y factores de riesgo.

ÍNDICE

RESUMEN	2
1. ABREVIATURAS	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	9
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
6. HIPÓTESIS	10
7. MÉTODO PICOT	10
8. OBJETIVOS	11
8.1. OBJETIVO GENERAL.....	11
8.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	11
9. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	11
9.1. TEMPORALIZACIÓN	11
9.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	11
9.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	12
9.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	13
10. RESULTADOS	14
10.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.....	14
10.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	15
10.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS	17
10.4. ANÁLISIS ANOVA DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	19
11. DISCUSIÓN	21
12. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	27
13. APLICABILIDAD A LA PRÁCTICA CLÍNICA	28
14. FUTURA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	28
15. CONCLUSIONES	29
16. BIBLIOGRAFÍA	31
17. ANEXO	34

1. ABREVIATURAS

- ANOVA: Análisis de la varianza.
- CAUSA: Complejo asistencial universitario de Salamanca.
- CI: Intervalo de confianza.
- CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.
- DS: Desviación estándar.
- FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.
- IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina.
- ROP: Retinopatía del prematuro.
- RDS: Síndrome de dificultad respiratoria.
- RN: Recién nacido.
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial.

3. INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad causada por la vascularización anormal de la retina que involucra factores metabólicos y dependientes de oxígeno. (1,2) Es la principal causa evitable de ceguera infantil. El desarrollo de la retina comienza entre la semana 14 y 16 de gestación. La progresión vascular normal progresa desde la papila hacia la retina periférica. Alrededor de la semana 36 alcanza la retina nasal y alrededor de las 40 la retina temporal.(1)

Los prematuros menores a 32 semanas de gestación y menores a 1500 gramos son las dos entidades más importantes que predisponen a la aparición de la ROP. La incidencia de esta patología es del 34% de todos los prematuros de los cuales entre el 25-30% desarrollan complicaciones oculares graves.(3)

Podemos identificar dos factores angiogénicos que interceden en la vascularización de la retina, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). La secreción del VEGF se lleva a cabo por células de la retina avascular, y el IGF-1 que su aporte viene dado por la placenta y el líquido amniótico, es un factor exógeno e independiente de oxígeno y también de los niveles de VEGF. Cuando se produce el parto de un recién nacido (RN) prematuro se va a encontrar en un ambiente hiperóxico respecto a los niveles de oxígeno intrauterinos. El VEGF se libera en condiciones de demanda de oxígeno, por lo que, ante esta situación de hiperoxia del ambiente su secreción se bloquea. A esto se le suma la interrupción exógena de IGF-1. En una primera instancia ambas situaciones provocan la detención de la vascularización de la retina y los vasos que ya están formados se obliteren. Si el proceso no se reestablece de manera fisiológica según se produzca la maduración de los órganos, y se genere el VEGF y el IGF-1 para la correcta vascularización de la retina, es cuando se producirán neovasos y por lo tanto la ROP.(4)

Aparte de la prematuridad por debajo de las 32 semanas y el peso inferior a 1500 gramos, existen otros factores de riesgo que actúan con diferentes mecanismos

fisiopatológicos que también van a favorecer la aparición de esta patología.(4) Estos factores de riesgo alternativos comprenden los siguientes: administración de oxigenoterapia, tipo de parto, rotura prematura de membranas con más de 18 horas de evolución, corioamnionitis, raza blanca, género masculino, embarazos gemelares, puntuaciones del test de Apgar menores a 6 al minuto y a los 5 minutos, episodios de apneas, necesidad de administración de surfactante tras el nacimiento, ventilación mecánica mayor a 7 días, desarrollo de displasia broncopulmonar, anemia, necesidad de transfusión, administración de eritropoyetina, trombocitopenia, conducto arterioso permanente, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, tipo de nutrición parenteral, duración de la estancia hospitalaria, desarrollo de síndrome de membrana hialina y aparición displasia broncopulmonar, principalmente. (5, 6)

La ROP se clasifica según las zonas de la retina afectas. Podemos distinguir tres zonas diferentes delimitadas. La zona I, corresponde al círculo concéntrico a la papila, tiene como radio dos veces la distancia entre la papila y la mácula, esta zona es la más posterior y la primera que madura. La zona II, círculo concéntrico a la zona I, esta área llega hasta la ora serrata de la zona nasal. Por último, la zona III corresponde al espacio semilunar restante por fuera (Figura 1). Una vez determinadas las zonas de la retina, de la diferente afectación de estas áreas se derivará los grados de severidad de la ROP:

- Grado 1: Línea de demarcación, una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular, casi siempre evoluciona a la curación de manera espontánea.
- Grado 2: Cresta monticular, línea de demarcación del estadio I que aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
- Grado 3: Crecimiento de tejido vascular (neovasos) hacia el espacio vítreo, cordón de aspecto rosado y deflecado. Puede ser leve, moderado o grave
- Grado 4: Desprendimiento de la retina parcial, se desarrolla un desprendimiento subtotal de la retina. Según comprometa o no a la mácula, se clasifica en extrafoveal o foveal.
- Grado 5: Desprendimiento total de la retina, donde toda la retina se desprende hacia el vítreo. (7)

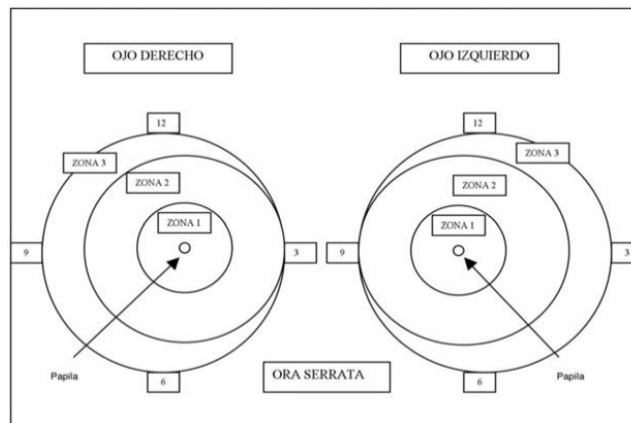


Figura 1: Zonificación para el estadije de la ROP

Aparte de la clasificación anterior se tiene que hacer un estudio de la extensión de la ROP. La descripción de la ROP se realiza según sectores horarios. La Enfermedad plus es un signo de gravedad que puede aparecer en cualquier grado de los anteriores, lo que indica es que existe un cortocircuito vascular de alto flujo, provocando la dilatación y tortuosidad de los vasos a lo que se suma la rigidez de la pupila. Enfermedad umbral, se produce cuando hay afectos 5 sectores horarios contiguos o bien 8 sectores acumulados. Y finalmente para concluir la enfermedad preumbral, esta se da cuando existe enfermedad plus en zona I, grado 3 sin enfermedad plus en zona I o grado 2 o 3 con enfermedad plus en zona II. (8)

El cribado de esta patología se lleva a cabo en los RN con peso al nacimiento inferior o igual a 1500 gramos o por debajo de las 32 semanas de gestación. La primera exploración se lleva a cabo en la 4-5 semana de edad cronológica, pero nunca antes de la 30 semana postmenstrual. La finalización de controles se efectuará si existe una regresión de retinopatía, pudiéndose extender hasta los 2 años de edad para concluir el seguimiento de estos pacientes. (1,3)

Para el tratamiento de la retinopatía del prematuro la primera línea es la utilización de la terapia láser. Existen alternativas al tratamiento láser como el fármaco bevacizumab. Mediante su unión al VEGF ayuda a prevenir la formación de vasos sanguíneos nuevos, tiene eficacia para la retinopatía que afecte a la

zona I, pero se ha demostrado que no es útil si la retinopatía afecta a la zona II o III, para lo que estaría indicado el tratamiento láser. Por último, la vitrectomía se reserva exclusivamente en el grado 5 cuando se ha producido un desprendimiento de retina. Existen diferentes líneas de tratamiento aparte de las tres anteriormente mencionadas como la terapia anti VEGF, la administración de omega-3 y omega-6, el uso de propanolol, inhibidores de la ciclooxygenasa, el inositol y por último la crioterapia, ya en desuso.(9,10)

Los avances conseguidos en las diferentes unidades de neonatos del mundo a través de las diferentes investigaciones han conseguido a mejorar la tasa de supervivencia de los prematuros, lo que deriva en un mayor número de prematuros con riesgo de ROP(4).

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Numerosos estudios realizados sobre la ROP a nivel mundial, han demostrado que es una patología que va en ascenso por el aumento de la supervivencia de los grandes prematuros, gracias a los avances en la atención neonatal. La ROP es una complicación oftalmológica común en los RN prematuros que puede llevar a la ceguera si no se diagnostica y trata adecuadamente. Queda demostrado su importancia clínica y su impacto en la salud pública.

Existen muchos factores que pueden predisponer a la hora de la aparición de esta patología, profundizar en ellos va a ser indispensable para poder realizar actuaciones basadas en la evidencia repercutiendo en un diagnóstico precoz, en una mejoría en la atención y en el pronóstico a largo plazo.

El propósito de este trabajo es aunar los factores de riesgo disponibles para conocer la incidencia de la ROP en la población estudiada y determinar cuales son más predisponentes. El Hospital Universitario de Salamanca se destaca como es centro de referencia para el alto riesgo obstétrico, esto conlleva que todos los grandes prematuros de las provincias de Ávila, Zamora y Salamanca nazcan en este hospital, siendo idóneo para realizar este estudio.

Existen investigaciones que han identificado algunas variables clínicas asociadas con la ROP, pero aún hay lagunas en nuestra comprensión de cómo estas variables interactúan y afectan el curso de la enfermedad. Al analizar sistemáticamente estas variables y su relación con la ROP, este estudio puede contribuir a llenar esas lagunas y avanzar en el conocimiento científico en este campo.

Conocer las posibles actuaciones que pueden suponer un riesgo para el desarrollo de la ROP desde los primeros momentos de vida es primordial para desarrollar estrategias más efectivas para la prevención, detección y manejo de la ROP, lo que beneficiará tanto a los pacientes como al sistema de atención médica en general.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las variables clínicas asociadas a los RN prematuros menores de 32 semanas que pueden influir en el desarrollo de la ROP y cómo estas variables afectan a la gravedad de la enfermedad dentro de este grupo de pacientes?

6. HIPÓTESIS

La prematuridad por debajo a las 32 semanas está asociada a un mayor riesgo de desarrollar ROP, pero también existen otras variables clínicas como: el peso, la necesidad de algún tipo de soporte ventilatorio, patologías neonatales, test de Apgar con puntuaciones menores de 6 al minuto y a los cinco minutos de vida, administración de concentrados de hemáties o la aparición de sepsis entre otras, que también pueden influir. Además, se postula que existen variables que aumentan la severidad de la enfermedad en mayor medida que otras.

7. MÉTODO PICOT

P: Los prematuros menores a 32 semanas de gestación.

I: Análisis de las variables clínicas que pueden predisponer la aparición de la ROP.

C: Comparación entre las variables clínicas presentes en los RN prematuros que desarrollan ROP y los que no lo desarrollan.

O: Variables primarias: aparición de la retinopatía, edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, raza, tipo de parto, parto múltiple, APGAR al minuto y a los cinco minutos, necesidad de reanimación, necesidad de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) a los 28 días de vida, necesidad de ventilación mecánica a los 28 días de vida, necesidad de oxígeno a los 28 días de vida, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) máximo durante el ingreso, episodios de apneas, necesidad de surfactante, persistencia de ductus arterioso, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, número de transfusiones, alimentación al alta, necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad cronológica, días de estancia hospitalaria y horas de ventiloterapia.

Variables secundarias: Grado de ROP en comparación con el peso, edad gestacional, número de transfusiones, dosis de surfactante, días de estancia hospitalaria y horas de ventiloterapia.

T: Un año.

8. OBJETIVOS

8.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar las diferentes variables clínicas asociadas al desarrollo de la ROP en prematuros menores a 32 semanas de gestación.

8.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Identificar dentro del grupo de pacientes que desarrollaron la ROP, que variables agravan la enfermedad.

9. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

9.1. TEMPORALIZACIÓN

Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética de la investigación con medicamentos el 23 de enero en el área de salud de Salamanca (Anexo I). La recogida de datos se llevó a cabo durante un período de tres meses, finalizando en abril. El análisis de los datos se realizó durante los meses de abril y mayo, culminando con el análisis de los resultados a finales de mayo.

9.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal sobre la muestra estudiada.

La población seleccionada para este estudio fue todos los prematuros menores a 32 semanas de gestación nacidos en el CAUSA 10 años, del 2011 al 2020, ambos incluidos. Se excluyeron del estudio todos aquellos prematuros que fallecieron durante el ingreso hospitalario, por lo que un tamaño muestral de 435

prematuros tras descontar los éxitos nos quedó una muestra de 391 prematuros menores a 32 semanas.

Para la obtención de los datos se utilizó el programa Neosoft (versión 6.3) disponible en el área de neonatología del CAUSA (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca), la introducción de los datos clínicos en este programa se hace de una prospectiva a lo largo del ingreso.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de las historias clínicas de los RN junto con las variables clínicas de interés para la realización de este estudio como: aparición de la retinopatía, edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, raza, tipo de parto, parto múltiple, Apgar al minuto y a los cinco minutos, necesidad de reanimación, necesidad de CPAP a los 28 días de vida, necesidad de ventilación mecánica a los 28 días de vida, necesidad de oxígeno a los 28 días de vida, FIO2 máximo durante el ingreso, episodios de apneas, necesidad de surfactante, persistencia de ductus arterioso, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, número de transfusiones, alimentación al alta, necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad cronológica, días de estancia hospitalaria y horas de ventiloterapia estas fueron seleccionadas como variables principales.

Para las variables secundarias: Grado de ROP en comparación con el peso, edad gestacional, número de transfusiones, dosis de surfactante, días de estancia hospitalaria y horas de ventiloterapia.

9.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS Statistic version 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Se ha considerado como nivel de significación $p < 0.05$. Los datos correspondientes a las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DS), a menos que se indique lo contrario. Se ha utilizado la prueba t student- para la comparación de datos en grupos diferentes. Los datos correspondientes a las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes, a menos que se indique lo contrario. Además, se utilizó la prueba de chi-cuadrado para comparar las diferentes variables

categorías y el ANOVA (Análisis de la Varianza) para el análisis del grado de retinopatía con las variables cuantitativas de este estudio.

9.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para llevar a cabo la revisión bibliografía se han consultado artículos académicos y bases de datos con información actualizada en Pubmed, Medline, Biblioteca Cochrane y Google académico. Se revisaron todos los trabajos excluyendo los escritos en otros idiomas distintos al inglés o el español. Con una antigüedad menor a 10 años. Se usaron los términos meSH: “retinopathy of Prematurity” y “risk factor” para la búsqueda de artículos en inglés, y para la búsqueda de artículos en español se utilizó los términos ceSH: retinopatía de la prematuridad y factores de riesgo. La búsqueda se unió mediante la utilización de los operadores booleanos “and” y “or”.

Para la gestión de documentos de investigación se ha utilizado el administrador de referencias bibliográficas Mendeley, obedeciendo a las normas Vancouver.

10. RESULTADOS

10.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

En la tabla 1 podemos ver el análisis descriptivo del total de la muestra separada en frecuencia el porcentaje que ocupa respecto al total según su: sexo, raza, grado de ROP, tipo de parto, parto múltiple, necesidad de reanimación, uso de CPAP a los 28 días de vida, ventilación mecánica a los 28 días de vida, necesidad de oxígeno a los 28 días de vida y necesidad de oxígeno a las 36 semanas de vida.

Tabla 1 Análisis descriptivo de variables cualitativas

Variables cualitativas		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Mujeres	177	45,3%
	Hombres	214	54,7%
Raza	Caucásica	317	81,1%
	Otras	57	14,6%
	Valores perdidos	17	4,3%
ROP	No ROP	341	87,2%
	ROP 1	27	6,9%
	ROP 2	17	4,3%
	ROP 3	6	1,5%
	ROP 4	0	0%
	ROP 5	0	0%
Tipo de parto	Eutócico	114	29,2%
	Instrumentales	4	1%
	Cesáreas	271	69,3%
	Valores perdidos	2	0,5%
Parto Múltiple	Sí	137	35%
	No	254	65%
Reanimación	Sí	314	80,3%
	No	77	19,7%
CPAP a los 28 días de vida	Sí	46	11,8%
	No	221	56,5%
	Valores perdidos	124	31,7%
Ventilación mecánica a los 28 días de vida	Sí	53	13,6%
	No	212	54,2%
	Valores perdidos	126	32,2%
Necesidad de oxígeno a los 28 días de vida	Sí	124	31,7%
	No	147	37,6%
	Valores perdidos	120	30,7%
Necesidad de oxígeno a las 36 semanas de gestación	Sí	86	22%
	No	176	45%
	Valores perdidos	129	33%

Tras los análisis descriptivos de las variables cuantitativas se observó que la media del peso de los 391 prematuros menores de 32 semanas fue de 1386 gramos (± 327 DS) y la media de las semanas de gestación fue de 29,7 semanas ($\pm 2,18$ DS) (tabla 2).

Tabla 2. Análisis descriptivo de variables cuantitativas.

Variables cuantitativas	Media	DS
Peso (gramos)	1386	± 317
Edad gestacional	29,7	$\pm 2,18$

Una vez separado en dos grupos, el primero RN sin retinopatía y el segundo, RN con retinopatía se extrapolan los siguientes resultados que se desarrollarán a continuación.

10.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

Tras el análisis de los datos se obtuvo con una muestra total de 391 RN prematuros menores de 32 semanas de gestación. De toda la muestra 50 (12,8%) prematuros desarrollaron ROP frente a los 341 (87,21%) que no la desarrollaron ROP.

Con respecto a la edad gestacional expresadas en semanas se vio que en el grupo que no desarrollaron ROP la media fue de 30,22 ($\pm 1,769$ DS) frente al grupo con ROP siendo la media de 26,50 ($\pm 1,787$ DS) habiendo una diferencia de casi cuatro puntos entre los dos grupos, encontrando diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,0001$ y un intervalo de confianza (CI) de [3,18 – 4,25] (tabla 3).

La media del peso al nacimiento en el grupo de RN sin ROP fue de 1453,36 gramos ($\pm 375,95$ DS), en el grupo de RN con ROP la media del peso al nacimiento fue de 928,32 gramos ($\pm 215,08$ DS) siendo estadísticamente significativa, la diferencia entre ambos grupos, $p < 0,0001$ [417,95 – 632,12] CI, objetivándose un menor peso en los que finalmente desarrollan la ROP (tabla 3).

Los prematuros que se encuentran en el grupo que desarrolló ROP presentaron una media de días de hospitalización de 77,3 ($\pm 43,19$ DS) días frente a los prematuros que finalmente no la desarrollaron que la media de días de hospitalización fue de 45,9 ($\pm 23,85$ DS). Por lo tanto, una diferencia de 31,4 días más de hospitalización de media en los que finalmente fueron diagnosticados de ROP (tabla 3).

El grupo de prematuros con ROP presentaron mayores concentraciones máximas de oxígeno un mayor número de horas ventiloterapia y un número mayor de transfusiones durante al ingreso, frente al grupo de prematuros sin ROP, con una un valor de $p < 0,0001$ para estas tres variables (tabla 3).

Se objetivaron menores puntuaciones en el test de Apgar tanto al minuto de vida como a los cinco minutos de vida en los prematuros que desarrollaron ROP, siendo la media al minuto para este grupo de 4,48 ($\pm 2,27$ DS) puntos y de 7,20 ($\pm 1,45$ DS) puntos a los cinco minutos, frente a los 6,65 ($\pm 2,08$ DS) puntos al minuto y 8,10 ($\pm 1,40$ DS) puntos a los cinco minutos en los prematuros que no padecieron ROP con un valor de $p < 0,0001$ (tabla 3).

Tabla 3. Análisis de las variables cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS	RN sin ROP(n=341)	RN con ROP (n=50)	P value 95% CI
Edad de gestación (semanas)	30,22 \pm 1,796 DS	26,50 (\pm 1,787 DS)	0,0001[3,18-4,25]
Peso nacimiento (gramos)	1453,36 (\pm 375,95 DS)	928,32 (\pm 215,08 DS)	0,0001[417,95-632,12]
Días Hospitalizados	45,90 (\pm 23,85 DS)	77,30 (\pm 43,19 DS)	0,0001[-39,45-23,34]
Horas ventiloterapia	84,96 (\pm 255,21 DS)	629,40 (\pm 609,89 DS)	0,0001[-640,35 - -448,52]
Concentraciones máximas de oxígeno (%)	22,73 (\pm 21,57 DS)	47,70 (\pm 23,09 DS)	0,0001[-31,45 - -18,48]
Número de transfusiones	0,58 (\pm 1,35 DS)	2,8 (\pm 2,60 DS)	0,0001[-2,68 - -1,75]
Apgar 1 (Apgar al minuto de vida)	6,65 (\pm 2,08 DS)	4,88 (\pm 2,27 DS)	0,0001[-1,14 - -2,396]
Apgar 5 (Apgar a los cinco minutos de vida)	8,10 (\pm 1,4 DS)	7,20 (\pm 1,45 DS)	0,0001[0,48 - 1,318]

10.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS

Para las variables cualitativas se encontraron los siguientes resultados: en el grupo que padecen la ROP, un 100% tuvieron la necesidad de reanimación tras el nacimiento, bajando este porcentaje a un 77,4% en el grupo de prematuros que no desarrollaron ROP (tabla 4).

En el análisis que se hizo a los 28 días de vida para evaluar las diferentes necesidades de apoyo respiratorio se obtuvo que en el grupo con ROP necesitaron CPAP un 32%, el 60% necesitó ventilación mecánica y el 82% tuvieron la necesidad de oxígeno con algún método de soporte. En el grupo que no desarrolló ROP los porcentajes son considerablemente más bajos; solo el 8,8% de los prematuros necesitó CPAP, el 6,4% necesitó ventilación mecánica y el 14,4% precisó oxígeno mediante algún método de soporte. Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos con una $p < 0,0001$ (tabla 4).

Se analizó la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad cronológica, un valor homogéneo en lo que a madurez del RN se refiere e indirecto para la valoración de la displasia broncopulmonar. Tras analizar esta variable, se observó que, una vez llegados a las 36 semanas la incidencia de necesidad de oxígeno en el grupo sin ROP fue de un 16,4% a diferencia del grupo con ROP con un 60%, siendo la $p < 0,0001$ (tabla 4).

También se pudo comprobar que en el grupo con ROP hubo más muestra con la necesidad de administración de surfactante tras el nacimiento, siendo el porcentaje de un 74% a mucha diferencia del grupo libre de ROP que la necesidad de surfactante se redujo hasta un 23,2% con una $p < 0,0001$ (tabla 4).

Los prematuros con ROP tuvieron una incidencia de ductus persistente del 60% y de sepsis tardía un 34% en contraposición a los que no tuvieron patología ocular que los porcentajes fueron para la persistencia del ductus de un 34% y un 10% de incidencia de sepsis tardía. Los resultados fueron estadísticamente significativos (tabla 4).

Finalmente se vio como existe una diferencia en los porcentajes en índices de lactancia exclusiva al alta siendo superior en el grupo sin ROP con un 16,7% e inferior de lactancia artificial con un porcentaje del 22,6% en contraposición al grupo con ROP que tuvieron un porcentaje de lactancia materna exclusiva al alta del 8% y un 36% de lactancia artificial, habiendo diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos (tabla 4).

Tabla 4. Análisis de las variables cualitativas estadísticamente significativas.

Variables cualitativas	RN sin ROP (n=341)	RN con ROP (n=50)	P value 95% CI
Necesidad de reanimación	77,4%	100%	0,0001
CPAP a los 28 días.	8,8%	32%	0,0001
Ventilación mecánica a los 28 días.	6,7%	60%	0,0001
Necesidad de oxígeno a los 28 días.	14,4%	82%	0,0001
Necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad cronológica.	16,4%	60%	0,0001
Necesidad de surfactante	23,2%	74%	0,0001
Ductus arterioso persistente	34%	60%	0,0158
Sepsis tardía	10%	34%	0,0001
Alimentación al alta	Lactancia materna exclusiva 16,7% Lactancia artificial 22,6% Lactancia Mixta 37,2%	Lactancia materna exclusiva 8% Lactancia artificial 36% Lactancia Mixta 56%	0,0307

No se encontraron diferencias de incidencia de ROP entre hombres y mujeres. Tampoco en la raza de los prematuros. El tipo de parto no condicionó a un aumento de la ROP al igual que el parto múltiple en la muestra analizada. Dentro de los criterios de gravedad como son las apneas o la enterocolitis necrotizante, no se observaron encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos dentro de este estudio (tabla 5).

Tabla 5. Análisis de las variables cualitativas no estadísticamente significativas

Variables cualitativas	RN sin ROP (n=341)	RN con ROP (n=50)	P value 95% CI
Sexo	Varones 55,1% Mujeres 44,9%	Varones 48% Mujeres 52%	ns
Raza	Caucásica 84,6% Otras 15,4%	Caucásica 84% Otras 14 %	ns
Tipo de parto	Eutócicos 30,4% Instrumentales 1,2% Cesáreas 68,4%	Eutócicos 22% Instrumentales 0% Cesáreas 78%	ns
Parto único/múltiple	Parto único 66% Parto múltiple 34%	Parto único 42% Parto múltiple 58%	ns
Apneas	Incidencia del 90%	Incidencia del 82%	ns
Enterocolitis necrotizante	Incidencia del 7,3%	Incidencia del 14%	ns

ns= no significativo $p>0,05$

10.4. ANÁLISIS ANOVA DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

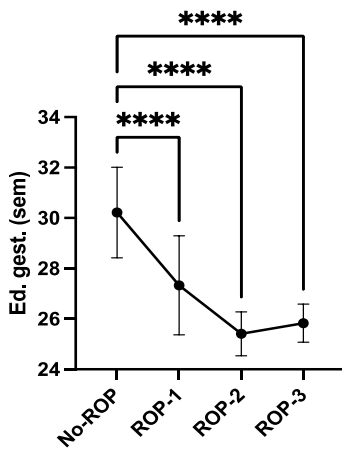
Se analizaron seis variables cualitativas con los diferentes grados de ROP. Se analizó únicamente hasta el grado de ROP 3 puesto que no había muestra que padecieron los grados de retinopatía ni 4 ni 5.

Tras el análisis de la edad gestacional al nacimiento se observó que a menor semanas aumentó de manera directa en la incidencia de ROP. Si se analiza el nivel de gravedad según los resultados se comprobó que existen diferencias entre ROP 1 y ROP 2 y 3. Por lo tanto la edad gestacional puede ser un factor para desarrollar formas más graves de ROP (gráfica 1).

Se vio como menores pesos al nacimiento afectan al grado de ROP, siendo este mayor según va disminuyendo, con una asociación directa (gráfica 2).

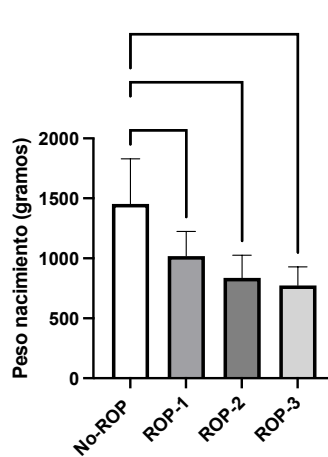
Para los días de estancia hospitalaria se objetivó como aumenta la incidencia de ROP en la muestra, pero no quedó demostrado que aumentara el grado de ROP (gráfica 3).

Respecto a las horas de ventiloterapia (gráfica 4), el número de transfusiones (gráfica 5) y dosis de surfactante (gráfica 6), se comprobó como existen diferencias entre los grados 1 y 2, con una tendencia exponencial a aumentar el grado de ROP cuanto mayor número de: horas de ventiloterapia, dosis de surfactante y transfusiones, pero se rompió al analizar estas variables con el grado 3. Esto se debió a valores perdidos que justamente afectaron a la muestra de ROP 3, contando únicamente con 6 prematuros que la padecieron.



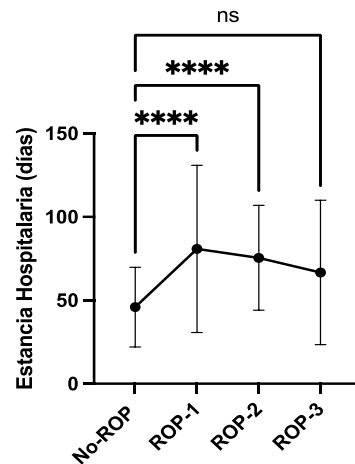
Grading Severity Score

Gráfica 1: Edad gestacional y grado de severidad de ROP.



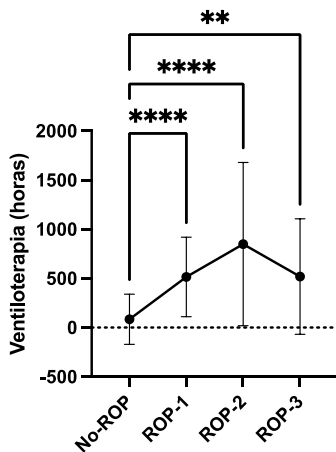
Grading Severity Score

Gráfica 2: peso al nacimiento en gramos y grado de severidad de ROP.



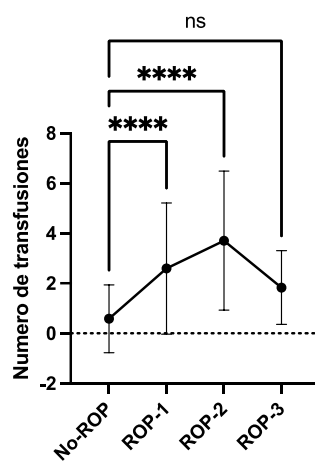
Grading Severity Score

Gráfica 3: estancia hospitalaria y grado de severidad de ROP.



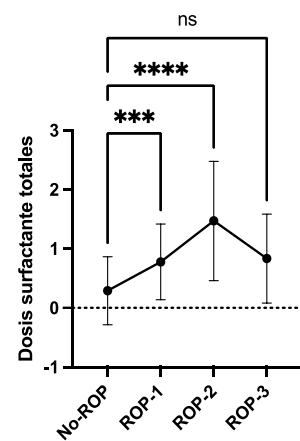
Grading Severity Score

Gráfica 4: horas de ventiloterapia y grado de severidad de ROP.



Grading Severity Score

Gráfica 5: número de transfusiones y grado de severidad de ROP.



Grading Severity Score

Gráfica 6: dosis de surfactante y grado de severidad de ROP.

11. DISCUSIÓN

La ROP es una enfermedad multifactorial como hemos podido comprobar. Tras el análisis de nuestros resultados y referente a la edad gestacional los prematuros con ROP tienen menor edad gestacional al nacimiento que el grupo libre de enfermedad. En el estudio realizado por Rivas Ramírez et al. (2022) vemos resultados similares a nuestro estudio, la media para los que desarrollaron ROP fue de 27,68 ($\pm 2,32$ DS) y de 30,74 ($\pm 2,32$ DS) para los que no desarrollaron ROP. (6) Estos datos unidos a otros autores con resultados equivalentes a nuestro estudio, corroboran que, a menor edad gestacional, existe una mayor incidencia de ROP.(5,11–13) Incluso Chang JW (2019) postula la edad gestacional como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ROP, relacionándolo con fases más graves cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento. (14) Esta tendencia se puede ver en nuestros datos tras la realización de la ANOVA de las semanas de gestación al nacimiento con el análisis de los grados de la ROP, concluyendo que aumenta la gravedad de la ROP a menores semanas de gestación.

El peso al nacimiento por debajo de los 1500 gramos es otra de las variables más determinantes para el desarrollo de la ROP(1) En el estudio realizado por Rivas Ramírez et al. (2022), se objetiva una mayor incidencia de ROP cuanto menor peso al nacimiento. (6) En el estudio de Noor et al. (2022) se encuentra una causa directa entre el peso y formas más graves de ROP. (15) Esta tendencia la comprobamos en nuestro ANOVA del peso y el grado de severidad de ROP, viendo que existe una tendencia exponencial, es decir, no solo aumenta la incidencia de la ROP, también su gravedad. Es una de las variables clínicas más estudiadas y una de la que más repercusión tiene para el desarrollo de esta patología.(5,6,12,13,15,16)

En algunos estudios se ha postulado el género masculino como factor de riesgo para el desarrollo de ROP, como en el de Kim et al. (2018). La razón que dan es que hay niveles más altos de citoquinas proinflamatorias y factores angiogénicos en los RN varones, aunque los resultados no son del todo concluyentes. (5) De

hecho en otros estudios en los que se han introducido la variable del género, los resultados no han demostrado mayor incidencia en los RN masculinos (12), al igual que en los resultados aportados por nuestro estudio.

La raza caucásica se ha señalado como factor de riesgo a la hora de desarrollar ROP.(8) Hay estudios que indican que efectivamente, constituye un factor de riesgo frente a otras razas. (5) En nuestro estudio no salieron datos estadísticamente significativos, pero puede ser por una muestra insuficiente de otras razas, puesto que el 81% de la muestra era de raza caucásica.

Diversos estudios han concluido que el parto vaginal puede suponer un factor de riesgo para la ROP, llegando a multiplicar el riesgo en casi el doble. (13) Sin embargo hay otros más contradictorios en los que si que se ve mayor riesgo con parto vaginal, pero sin llegar a resultados tan concluyentes para establecer la asociación. Esto puede ser por variaciones de factores maternos que pueden afectar también a la incidencia de ROP. (5) A pesar de lo que comentan los estudios anteriores, en nuestros resultados no se establece una asociación del tipo de parto y un incremento de la enfermedad.

Hay estudios que realizan una asociación entre el parto múltiple y un incremento de riesgo de ROP, el principal factor es la asociación a una mayor incidencia de partos prematuros, por lo que la edad gestacional en los embarazos múltiples va a ser menor.(5,17) No obstante, en nuestro estudio no se ve que haya una asociación directa entre los partos múltiples y un mayor riesgo de ROP, probablemente por la multifactorialidad de esta variable.

Se ha visto que la necesidad de reanimación al nacimiento está asociada a mayor ROP, como señala Rivas Ramírez et al. (2022) en su estudio, el 70,3% de los prematuros que necesitaron alguna maniobra de reanimación llegaron a padecer algún grado de ROP. (6) De la misma manera podemos corroborarlo con nuestros resultados, llegando al 100 % los prematuros que desarrollaron ROP tras maniobras de reanimación. Es probable que periodos de hipoxia seguidos de hiperoxia tras la realización de algún tipo de reanimación estén

relacionados con el desarrollo anormal de la vascularización de la retina en estos pacientes. (4)

Existe una asociación clara entre la aparición de sepsis tardía y el desarrollo de ROP. Demostrándose que la aparición de signos de infección en el RN está relacionada de una manera muy estrecha con la aparición de cualquier etapa de retinopatía, incluso con su progresión. (15,18,19) Datos que se corroboran con nuestro estudio, habiendo una asociación directa entre la sepsis y el aumento de la incidencia de la ROP. Esta asociación se debe a que la inflamación sistémica puede afectar a la angiogénesis provocando fluctuaciones de la saturación de oxígeno, comprometiendo la perfusión de la retina y por lo tanto provocando una isquemia retiniana. (6,12)

Tras el análisis del tipo de alimentación al alta en nuestro estudio, hemos podido ver como la incidencia de la ROP es menor en los RN con una alimentación con lactancia materna exclusiva o mixta en comparación a los que tienen únicamente lactancia artificial Bharwani et al. (2016) demuestra en su estudio que la lactancia materna exclusiva actúa como un factor protector, e incluso proporcionando cualquier cantidad de leche materna, tiene una inmensa importancia clínica en los RN con una menor incidencia de ROP total. (20) Resultados similares aporta el estudio de Carranza-Mendizabal et al. (2021) en el que se corrobora que la lactancia materna desempeña un papel protector para el desarrollo de la enfermedad. (13)

El Ductus arterioso persistente provoca una reducción de la perfusión sanguínea debida al bypass del flujo sanguíneo sistémico, esto puede dar lugar a la hipoxia de la retina, predisponiendo al desarrollo y progresión de la ROP.(1) Como hemos visto a la luz de los datos de nuestro estudio, existe una mayor incidencia de ROP en los RN con el ductus persistente. Datos similares que se ven en diferentes estudios, que postulan incluso el tratamiento de esta patología con antiinflamatorios no esteroideos, como factor de riesgo añadido. Por lo que se puede catalogar la persistencia de los ductos arterioso como un factor de riesgo de independiente y grave para el desarrollo de la ROP.(5,6,13,15)

Otra de las variables que se ha visto que tiene una repercusión sobre la incidencia de ROP son puntuaciones por debajo a 6 en test de Apgar al primer minuto y a los cinco minutos tras el nacimiento (8). En el estudio realizado por Rivas Ramírez et al. (2022) las puntuaciones en test de Apgar en prematuros que finalmente desarrollaron ROP es de 5,85 (\pm 2,20 DS) para el minuto de vida, mientras que para el grupo de prematuros que finalmente no desarrollaron ROP es de 6,82 (\pm 2,04 DS).(6) Estos datos son similares a los aportados por nuestro estudio al igual que los de Kim et al. (2018), que también constatan la asociación entre puntuaciones menores en el test de Apgar y la ROP. (16)

Numerosos estudios indican que, a mayores estancias hospitalarias, mayor es la incidencia de la ROP. Esto puede deberse a que la duración de la estancia hospitalaria es indicativa de enfermedades acumulativas y por lo tanto complicaciones que puedan aumentar la incidencia de ROP. (21) Una vez analizados los datos de nuestro estudio con la tendencia de la ANOVA y la incidencia de ROP según los días de ingreso hospitalario unido a otros trabajos realizados que contemplan esta variable, se ve que existe un aumento de ROP a mayores días de ingreso hospitalario, pero no se confirma con fases más graves de la enfermedad. (5,6,21)

La aparición de la enterocolitis necrotizante en los RN prematuros se incluye dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de ROP. Esta patología provoca respuestas inmunes innatas induciendo una inflamación que afectando a la angiogénesis de la retina. (9). Tanto Kim et al. (2018) como Noor M et al. (2022) afirman una asociación entre la enterocolitis y la incidencia de ROP, confirmándose como factor de riesgo independiente.(5,6,15) En nuestros resultados no se ve una asociación significativa entre grupos, pero puede ser por la escasa incidencia encontrada de enterocolitis en nuestra muestra.

Las transfusiones sanguíneas se han implicado como factor de riesgo de la ROP. Esto se debe por la hemoglobina de tipo adulto que tiene menor afinidad por el oxígeno, por lo que se puede hacer una liberación excesiva de este gas en el tejido retiniano. Otra de las explicaciones que se postulan para esta asociación es por las altas concentraciones de la carga de hierro, esto puede catalizar la

formación de especies reactivas de oxígeno, acelerando el daño oxidativo y afectando los vasos de la retina.(14) Se encuentran diferentes conclusiones respecto a este tema. Rivas Ramírez et al. (2022) asoció al desarrollo y la progresión de la ROP, a la administración de transfusiones y a su número(6), otros estudios sacan las mismas conclusiones, pero descartan que la cantidad de concentrados influya en la gravedad de la enfermedad.(5) Chang JW (2019) indica que no aumenta la incidencia de ROP, pero si que influye en su gravedad en prematuros que ya hayan desarrollado la patología.(14) En otros aparte de confirmar que aumenta la incidencia, lo catalogan incluso como una variable independiente para la ROP.(12,15) Esto último va en consonancia a los resultados aportados por nuestro estudio, en donde la cantidad de transfusiones es mayor en el grupo con ROP. Aparte en el análisis de la ANOVA se ve una tendencia exponencial de la cantidad de transfusiones con el aumento en los grados ROP 1 y ROP 2, aunque no se puede confirmar puesto que existe una disminución para ROP 3, posiblemente por una muestra escasa para esta categoría.

Las enfermedades respiratorias neonatales están muy íntimamente relacionadas con el desarrollo de la ROP. El uso suplementario de oxígeno es una de las principales causas para el desarrollo de esta patología. (14) El aporte oxígeno activa mecanismos fisiopatológicos que desembocan en la ROP multiplicando por 10 la incidencia de la enfermedad en aquellos prematuros que recibieron mayor cantidad de oxígeno.(4,13) Si lo comparamos con los datos de nuestro trabajo se puede ver como existe una asociación entre el número de horas de ventiloterapia con el aumento de la incidencia de la ROP y también con mayores concentraciones máximas de oxígeno durante el ingreso. Incluso se ve una posible tendencia en el aumento de la gravedad de la ROP cuanto mayores horas de ventiloterapia recibe el RN.

Se encuentran dos métodos principales a la hora de la administración de la oxigenoterapia, CPAP y la ventilación mecánica. Diferentes estudios confirman que ambos aumentan la incidencia de ROP, incluyendo la progresión de la gravedad cuanto mayores horas están expuestos los prematuros a estas terapias de ventilación. (13,22) Aunque si comparamos ambas terapias,

ventilación mecánica provoca mayor incidencia de ROP que el uso de CPAP, asociándose incluso con formas de ROP más graves. (13) En nuestros datos vemos como tanto mediante el uso de CPAP y ventilación mecánica aumenta la incidencia de ROP, pero el porcentaje de prematuros con ventilación mecánica que desarrollan ROP es casi 30 puntos mayor que mediante el uso de CPAP, pudiéndose ver la misma tendencia que en el estudio de Noor et al. (2022). (15)

Los RN que sufren apneas tienen más posibilidades de ventilación mecánica y necesidad de oxígeno complementario, por lo que se postula como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la ROP. (5) En nuestro estudio no se demuestra esta asociación posiblemente por una escasa incidencia de apneas en los RN de nuestra muestra.

El síndrome de dificultad respiratoria (RDS) es el trastorno respiratorio de los RN prematuros por la insuficiencia de surfactante.(1) Los resultados sacados al respecto indican que, padecer el RDS aumenta el riesgo de ROP, existe una asociación con la necesidad de surfactante y el aumento de los casos de ROP, incluso tras el análisis de la ANOVA se puede intuir una asociación de ROP complicada cuanto mayor dosis de surfactante necesita el RN. Esto es debido a que los RN pueden requerir mayor número de terapias de oxígeno por este déficit de surfactante (12), incluso Rivas Ramírez et al. (2022) y Trzcionkowska et al. (2021) ratifican de la misma manera los resultados de nuestro estudio, exponiendo que hay una asociación directa de RDS con el desarrollo y progresión de la ROP, concluyendo, una necesidad de administración de surfactante se relaciona de manera estrecha con esta patología. (6,23)

La displasia broncopulmonar se define de manera indirecta con la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad cronológica. (23) La implicación a nivel clínico de la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad cronológica es muy alta, puesto que esto prematuros que han estado sometidos a altas concentraciones de oxígeno a lo largo del tiempo, ha demostrando incidencias muy altas de ROP en muchos estudios, postulándose como un factor de riesgo con una muy alta repercusión.(5,6,13–15,22,23) Estos datos se unen a los aportados por nuestro trabajo en el que se ve un elevado porcentaje de

prematuros que desarrollan ROP debido a la necesidad de oxígeno a estas semanas de edad. Quedando patente que uno de los factores para el desarrollo y progresión para la ROP es el uso de oxígeno en el periodo neonatal en prematuros.

12. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Como principal fortaleza de este estudio contamos con un tamaño muestral grande, haciendo que la muestra sea representativa. No obstante, hay que añadir varias limitaciones:

- No contamos con prematuros que hayan desarrollado ROP 4 y 5, y el grupo que desarrollaron ROP 3 es muy escaso, por lo que los datos de la gravedad de la enfermedad cuando se comparan con las diferentes variables son limitados, pudiendo afectar a la interpretación de los resultados analizados con el ANOVA en las variables clínicas siguientes: horas de ventiloterapia, número de transfusiones y dosis de surfactante en comparación con la evolución de la ROP en el grado 3.
- No se pudieron añadir la totalidad de todos los factores de riesgos conocidos.
- La muestra únicamente pertenece al hospital de Salamanca tomadas en una sola unidad de cuidados intensivos neonatales, aunque este hospital reúne todos los prematuros de tres provincias (Ávila, Zamora y Salamanca), al ser una unidad de nivel tres y por lo tanto de referencia para estas tres zonas.

Hay que señalar que este estudio proporciona datos muy relevantes sobre la incidencia de la ROP y los factores de riesgo de la población española, pudiéndose utilizar en el futuro en ensayos metacéntricos. Surge la necesidad de realizar investigaciones adicionales para identificar que papel desempeñan cada uno de los factores de riesgo y validarlos en otras poblaciones.

13. APLICABILIDAD A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Para aplicar los hallazgos de nuestro estudio sobre la ROP a la práctica clínica en el ámbito de la enfermería especializada, ya sea como matronas en los primeros minutos de vida o las enfermeras especialistas en cuidados pediátricos durante todo el ingreso hospitalario se debe enfocar en las intervenciones en la prevención y manejo de los factores de riesgo identificados.

Sería positivo implementar protocolos estrictos para el seguimiento de neonatos con baja edad gestacional y bajo peso al nacer. Estos neonatos deben ser evaluados con mayor frecuencia para detectar signos tempranos de ROP.

Referente al manejo de oxígeno podrían establecerse directrices claras sobre su administración, incluyendo la monitorización continua de la concentración y la duración. Enfatizar en la importancia del uso de la menor concentración posible para mantener la saturación adecuada. Siempre que sea posible, priorizar el uso de CPAP sobre la ventilación mecánica cuando sea clínicamente factible, dado que la ventilación mecánica está asociada a una mayor incidencia y progresión de ROP.

Capacitar al personal de enfermería en la identificación y manejo de factores de riesgo para la ROP. La educación continua y la actualización sobre las mejores prácticas son cruciales para mejorar los resultados clínicos.

14. FUTURA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Aunque se hayan descrito los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la ROP, en muchos de ellos no se conoce todavía el mecanismo fisiopatológico que intervienen, por lo que ahondar en saber las causas puede elaborar en un futuro nuevos tratamientos y nuevas vías de abordaje para esta enfermedad.

Actualmente existen diferentes líneas de investigación que están trabajando sobretodo con los agentes anti-VEGF, que se encargan de suprimir la angiogénesis patológica, esto unido a la fotocoagulación láser, han revolucionado el tratamiento contra la neovascularización de la retina.

Aparte se está trabajando en el análisis de la influencia de las diferentes vías de señalización para esta patología puesto que la genética de la ROP no se conoce en su totalidad todavía.

15. CONCLUSIONES

En lo que respecta a las variables clínicas asociadas al desarrollo de la ROP en prematuros menores a 32 semanas de gestación podemos afirmar que:

- Han demostrado aumentar la incidencia de la enfermedad: el bajo peso al nacimiento, menores semanas de gestación al nacimiento, puntuaciones bajas en el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos, la necesidad de reanimación, el uso de CPAP y ventilación mecánica o necesidad de oxígeno mediante cualquier método a los 28 días de vida, el aumento de horas de ventiloterapia, elevadas cifras de FiO₂ durante el ingreso, la necesidad de surfactante, persistencia de ductus arterioso, la sepsis neonatal tardía, transfusiones sanguíneas, la alimentación con fórmula artificial, necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad cronológica y el aumento de estancias hospitalarias.
- Las apneas y la enterocolitis necrotizante, no se han relacionado con un aumento de incidencia de ROP en nuestro estudio, a diferencia de la evidencia que se marca en otros artículos.
- El parto vaginal, partos múltiples, raza caucásica y el género masculino, no se asocian de una manera directa con el desarrollo de la ROP de una manera tan clara.

Existen variables que pueden dar formas más graves de enfermedad y afectar su posible progresión:

- Los factores más determinantes a la hora del aumento de incidencia y evolución de la enfermedad a fases más graves son la baja edad gestacional y el bajo peso, al nacimiento. También incluimos aquí la administración de oxígeno mediante cualquier método, sobre todo teniendo una gran repercusión la duración y concentración de este, demostrándose aparte que la ventilación mecánica aumenta más la incidencia y la progresión de la enfermedad que la CPAP.
- La necesidad de surfactante y el número de dosis aumenta la incidencia de la ROP unido también a fases más graves de la enfermedad, como se indican en otros estudios puesto que de manera indirecta va ligada a terapias con oxígeno más extendidas en el tiempo.
- La persistencia del ductus arterioso aumenta la incidencia y da formas más graves de ROP al igual que la sepsis tardía y las transfusiones sanguíneas, aunque lo que no está claro es si la cantidad de concentrados de hematíes aumenta la severidad de la ROP.

Se necesitan más estudios para analizar de una manera más profunda de las variables que afectan a la gravedad de la ROP y realizar análisis multicéntricos para que los datos de los estudios se pueden extrapolar de una manera más homogénea a los diferentes tipos de población.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Sabri K, Ells AL, Lee EY, Dutta S, Vinekar A. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments. Vol. 150, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2022.
2. Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, Kermorvant E. Retinopathy of prematurity: From prevention to treatment. *Medecine/Sciences*. 2020 Oct 1;36(10):900–7.
3. Organización Panamericana de la Salud. Evidence synthesis and recommendations: Clinical practice guidelines for the management of retinopathy of prematurity. Vol. 45, *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. Pan American Health Organization; 2021.
4. Fevereiro-Martins M, Marques-Neves C, Guimarães H, Bicho M. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. Vol. 68, *Survey of Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2023. p. 175–210.
5. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. Vol. 63, *Survey of Ophthalmology*. Elsevier USA; 2018. p. 618–37.
6. Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F, Pérez Frías FJ, Sánchez Tamayo T. Risk factors associated with Retinopathy of Prematurity development and progression. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
7. Ángela Galina L, Sánchez C, Mansilla MC. Retinopathy of prematurity Retinopatía del prematuro. Vol. 11. 2018.
8. G.Gonzalez Azpeitia ASHBCMLRMDRS. Identificación de factores de riesgo asociados con la retinopatía del prematuro. Estudio descriptivo. 2018.
9. Arias S, Zúñiga A, Garbanzo W. Actualización en tratamientos para la retinopatía del prematuro. *Revista médica de la universidad de Costa Rica*. 2022;16:119–34.
10. Martínez-García SM, Hernández-Da Mota SE, Rubio-Rangel A, Rojas-Flores I, Vieyra-López ME, Martínez-Castellanos MA, et al.

- Neurodevelopment in patients with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab. Case series. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2017;85(6):478–84.
11. Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arch*. 2015 Dec 1;69(6):409–13.
 12. AlBalawi HB, AlBalawi NS, AlSuhaimi NA, AlBalawi AA, AlAtawi AS, Mirghani HO, et al. Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Tabuk City, KSA. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2020;27(2):105–9.
 13. Carranza-Mendizabal CS, Diaz-Manrique M, Mamani PGR, White M, Huancahuire-Vega S. Incidence and risk factors associated with retinopathy of prematurity in peru. *Clinical Ophthalmology*. 2021;15:2141-8.
 14. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2019 Jul 1;14(7).
 15. Noor MS, Elbarbary M, Embabi SN, Zaki MA, Awad H, Al-Feky M. Screening and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in a Tertiary Care Hospital in Cairo, Egypt. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:3257–67.
 16. Prasad M, Ingolfsland EC, Christiansen SP. Modifiable Risk Factors and Preventative Strategies for Severe Retinopathy of Prematurity. Vol. 13, *Life*. MDPI; 2023.
 17. Castrillo Hine C, Azúa Morera E, Morelli Martínez I, Elizondo Ramos CJ. Abordaje y nuevas propuestas terapéuticas en la retinopatía del prematuro. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*. 2022 Aug 16;6(4):71–8.
 18. Bonafiglia E, Gusson E, Longo R, Ficial B, Tisato MG, Rossignoli S, et al. Early and late onset sepsis and retinopathy of prematurity in a cohort of preterm infants. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
 19. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård AL, Smith LE, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology*. 2016 Dec 1;111(1):79–85.

20. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: A significant update. Vol. 36, *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 913–20.
21. Ali AA, Gomaa NAS, Awadein AR, Al-Hayouti HH, Hegazy AI. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr*. 2017 Dec 18;106(12):1919–27.
22. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2016 Apr;123(4):796–803.
23. Trzcionkowska K, Groenendaal F, Andriessen P, Dijk PH, Van Den Dungen FAM, Van Hillegersberg JL, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands: A comparison of two cohorts. *Neonatology*. 2021 Aug 1;118(4):462–9.