

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

**Retinopatía del prematuro mediante el análisis de retinografías:
disparidad en el diagnóstico según el tipo de experto en visión**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carolina Navarro Blanco

Directores

Celia Sánchez-Ramos Roda
Jesús Peralta Calvo

Madrid, 2014

TESIS DOCTORAL



RETINOPATÍA DEL PREMATURO MEDIANTE EL ANÁLISIS DE RETINOGRAFÍAS: DISPARIDAD EN EL DIAGNÓSTICO SEGÚN EL TIPO DE EXPERTO EN VISIÓN

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Carolina Navarro Blanco

Dirigida por:

Dra. Celia Sánchez-Ramos Roda
Dr. Jesús Peralta Calvo

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Óptica y Optometría

TESIS DOCTORAL

RETINOPATÍA DEL PREMATURO MEDIANTE EL ANÁLISIS
DE RETINOGRAFÍAS: DISPARIDAD EN EL DIAGNÓSTICO
SEGÚN EL TIPO DE EXPERTO EN VISIÓN

Carolina Navarro Blanco



Madrid, 2014



Dña. Celia Sánchez-Ramos, profesora titular del Departamento de Óptica II: Optometría y Visión de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid.

D. Jesús Peralta Calvo, profesor de la Universidad Autónoma de Madrid y médico oftalmólogo adjunto del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

AUTORIZAN

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: **“Retinopatía del Prematuro mediante el análisis de retinografías: Disparidad en el diagnóstico según el tipo de experto en visión”**, realizada por Dña. Carolina Navarro Blanco, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, para su evaluación y la obtención del grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se expide y firma el presente certificado en Madrid, 20 de mayo de 2014.

Fdo.: Dra. Celia Sánchez-Ramos

Fdo.: Dr. Jesús Peralta Calvo

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

A Jesús.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis tutores por continuar con la línea educacional que empezaron mis padres, basada siempre en la bondad de las personas. A la Dra. Celia Sánchez Ramos, por su humanidad, fortaleza y por transmitirme el fundamento de la filosofía Ubuntu: *“si ganan todos, ganas tú”*. Al Dr. Jesús Peralta Calvo, por enseñarme con una metodología sencilla y divertida el complejo mundo de los prematuros; por animarme a continuar y por estar a mi lado durante todo el proyecto.

Para mis padres, Enrique y Paula, no tengo palabras suficientes de agradecimiento, está claro que sin ellos no hubiera llegado hasta aquí. Gracias a su apoyo incondicional he tenido las fuerzas necesarias para mantenerme en pie en todo momento. Ellos son mi principal referencia, auténticos héroes camuflados entre la muchedumbre.

A todo el personal de la Clínica Rementería, por su cariño y comprensión durante el día a día. En especial a los que dedicaron su tiempo para colaborar en este estudio: Dr. Rementería, Dra. Coronado, Dr. Hurtado, Dra. Merino, Dra. Contreras, Dra. Moreno y Dr. Veiga.

A los que fueron mis compañeros del Grupo de Neuro-Computación y Neuro-Robótica: Cristina Bonnin, Eva Chamorro, Luis Lucio Lobato, Carlos Torets, Juanjo Navarro, Guillermo Ramírez, Alicia Magro y Victoria Vila-Coro. Gracias por participar en esta Tesis Doctoral y por los inolvidables momentos que hemos pasado juntos.

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario la Paz, en especial a la Dra. Pastora.

A Ricardo García Mata, del Servicio de Apoyo a Investigación de la Universidad Complutense de Madrid, por su colaboración en la realización del análisis estadístico.

A mis amigas del colegio María D., María H., Sandra, Patricia, Violeta, Vanesa y Elena por estar siempre a mi lado. A Yolanda Ortega, Beatriz Gómez, Noemí Rodríguez, Cristina Ordoñez, Miriam Sánchez, Ana Sánchez y Jaime Boscá por su apoyo durante estos años.

A mi increíble familia, abuelos, primos y tíos. A mi hermano Jesús Navarro, crecer al lado de un artista como él ha sido todo un privilegio. Y a mi abuelo Pablo Blanco; al final, tuvo razón el bicho, pasito a pasito se llega lejos.

*“Es la fortaleza del corazón humano
la diferencia entre nosotros y las máquinas”*

John Connor

ÍNDICE

RELACIÓN DE ABREVIATURAS	21
RESUMEN	25
SUMMARY	31
JUSTIFICACIÓN	49
1. INTRODUCCIÓN	53
1.1. PREMATUROS	53
1.1.1. Nacimiento prematuro	53
1.1.1.1. Tasa de nacimientos prematuros.....	55
1.1.1.2. Causas del nacimiento prematuro.	56
1.1.1.3. Prevención del nacimiento prematuro	57
1.1.1.4. Mortalidad neonatal por prematuridad.....	57
1.1.1.5. Secuelas por prematuridad	59
1.1.1.5.1. Alteraciones de la visión.....	60
1.2. ANATOMÍA OCULAR Y MÉTODOS DE EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO.....	62
1.2.1. El ojo humano.....	62
1.2.1.1. Origen embriológico.....	62
1.2.1.2. La retina.....	64
1.2.1.3. El ojo como sistema óptico.	66
1.2.2. Métodos de exploración del fondo de ojo.	68
1.2.2.1. Oftalmoscopio directo.....	68
1.2.2.2. Oftalmoscopio indirecto.	71
1.2.2.3. Cámara funduscópica tradicional.....	74
1.2.2.3.1. Pomerantzeff camera.....	79
1.2.2.3.2. Panoret	79
1.2.2.3.3. OPTOS (SLO SCANNING LASER OPHTALMOSCOPE).....	80
1.3. RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ROP)	81
1.3.1. Definición.....	81
1.3.2. Referencia histórica.....	81
1.3.3. Incidencia.....	82
1.3.4. Factores de riesgo.....	83
1.3.5. Fisiopatología.....	83
1.3.5.1. Desarrollo vascular de la retina.....	83
1.3.5.2. Últimas tendencias en fisiopatología	84
1.3.6. Clasificación	85
1.3.6.1. Localización	85
1.3.6.2. Extensión	86
1.3.6.3. Estadios/grados.....	86
1.3.6.3.1. Grado 1	86

1.3.6.3.2. Grado 2	87
1.3.6.3.3. Grado 3	87
1.3.6.3.4. Grado 4	89
1.3.6.3.5. Grado 5	89
1.3.6.3.6. Enfermedad de plus.....	90
1.3.6.3.7. Enfermedad pre-plus	90
1.3.6.4. ROP agresiva posterior (AP-ROP).....	91
1.3.7. Regresión de la ROP.	91
1.3.8. Evolución ROP.....	92
1.3.9. Diagnóstico: programas de cribado.....	93
1.3.9.1. Recomendaciones en EEUU (años 1997, 2001, 2005 y 2013).....	93
1.3.9.2. Recomendaciones en España.....	97
1.3.10. Exploración de fondo de ojo.....	99
1.3.10.1. Fiabilidad del diagnóstico.....	99
1.3.11 Tratamiento de la ROP.	101
1.3.11.1. Fotocoagulación	102
1.3.11.2. Crioterapia.....	104
1.3.11.3. Anti-factor de crecimiento vascular endotelial.....	105
2. OBJETIVOS	109
2.1 OBJETIVOS GENERAL.....	109
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	109
3. HIPÓTESIS	113
4. MUESTRA, MATERIAL Y MÉTODO	117
4.1. MUESTRAS	117
4.1.1. Muestra Fase 0: Estudio inicial.	117
4.1.2. Muestra Fase 1: Evaluación según tipo de experto en visión.	120
4.2. MATERIAL.....	123
4.2.1. Oftalmoscopio binocular indirecto.....	123
4.2.2. Cámara de campo amplio RetCam	124
4.3. MÉTODO	126
4.3.1. Selección de niños prematuros.	126
4.3.2. Calendario de actuación.	127
4.3.3. Técnicas de exploración.	128
4.3.4. Diagnóstico de imágenes digitales.	134
4.3.5. Análisis de datos.	136
5. RESULTADOS	141
5.1. FASE 0- Descriptiva: Estudio inicial.	141
5.1.1. Resultados Oftalmólogo 1 (Oftalmólogo Polo Anterior).	143

5.1.2. Resultados Oftalmólogo 2 (Oftalmólogo Polo Anterior).	145
5.1.3. Resultados Oftalmólogo 3 (Oftalmólogo Polo Anterior).	147
5.1.4. Resultados Oftalmólogo 4 (Retinólogo).	149
5.1.5. Resultados Oftalmólogo 5 (Retinólogo).	151
5.1.6. Resultados Oftalmólogo 6 (Oftalmólogo General).	153
5.1.7. Resultados Oftalmólogo 7 (Oftalmólogo General).	155
5.1.8. Resultados Oftalmólogo 8 (Oftalmólogo Pediátrico Experto en ROP).	157
5.2. FASE 0- Comparativa: Estudio inicial.....	160
5.3. FASE 1- Descriptiva: Estudio de evaluación según tipo de experto en visión.	163
5.3.1. Resultados Grupo A: Médicos Oftalmólogos.....	164
5.3.1.1. Resultados Oftalmólogo 1 (Oftalmólogo Polo Anterior).	165
5.3.1.2. Resultados Oftalmólogo 2 (Oftalmólogo Polo Anterior).	167
5.3.1.3. Resultados Oftalmólogo 3 (Oftalmólogo Polo Anterior).	169
5.3.1.4. Resultados Oftalmólogo 4 (Retinólogo).	171
5.3.1.5. Resultados Oftalmólogo 5 (Retinólogo).	173
5.3.1.6. Resultados Oftalmólogo 6 (Oftalmólogo general).	175
5.3.1.7. Resultados Oftalmólogo 7 (Oftalmólogo general).	177
5.3.1.8. Resultados Oftalmólogo 8 (Retinólogo).	179
5.3.2. Resultados Grupo B: Optometrista Expertos en Visión.....	182
5.3.2.1. Resultados Optometrista Experto en Visión 1	182
5.3.2.2. Resultados Optometrista Experto en Visión 2	184
5.3.2.3. Resultados Optometrista Experto en Visión 3	186
5.3.2.4. Resultados Optometrista Experto en Visión 4	188
5.3.2.5. Resultados Optometrista Experto en Visión 5	190
5.3.3. Resultados Grupo C: Médicos Oftalmólogos Expertos en ROP.	193
5.3.3.1. Resultados Médicos Oftalmólogos Experto en ROP 1.....	193
5.3.3.2. Resultados Médicos Oftalmólogos Experto en ROP 2.....	195
5.4. FASE 1- Comparativa. Estudio de evaluación según tipo de Experto en Visión.	198
6. DISCUSIÓN.....	203
6.1. Implicación de Tecnología avanzada en Telediagnóstico para la ROP.	205
6.2. Importancia del entrenamiento para el diagnóstico de la ROP.....	207
6.3. Limitaciones y futuras investigaciones.	208
7. CONCLUSIONES	213
8. BIBLIOGRAFÍA.....	217
9. ANEXOS	229
9.1 Informe del Comité de Ética de investigaciones clínicas.	229
9.2 Hoja de registro de exploración.....	230

9.3 Resultados del "gold standard" de la Fase 0, estudio inicial, realizado por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta (OBI).	231
9.4 Respuestas del oftalmólogo 8 experto en Retinopatía del Prematuro (ROP) en comparación con el resultado obtenido por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta ("gold standard") en la fase 0.	233
9.5 Respuestas del oftalmólogo experto en retinopatía del prematuro (ER 1) en comparación con el resultado obtenido por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta ("gold standard") en la Fase 1.	235
9.6 Guía de entrenamiento de los evaluadores en el diagnóstico de la retinopatía del prematuro desarrollada por los autores.....	236

ABREVIATURAS

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

ROP	Retinopatía del Prematuro
EG	Edad gestacional
AAP	Academia Americana de Pediatría
AAOPE	Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo
AAO	Academia Americana de Oftalmología
DR	Desprendimiento de retina
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria
ICROP	Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad
OBI	Oftalmoscopia binocular indirecta
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pre-término
CCD	Charge-Coupled Device
INE	Instituto Nacional de Estadística
OMS	Organización Mundial de la Salud
PN	Peso al nacer

RESUMEN

RESUMEN

Actualmente, la Retinopatía del Prematuro (ROP) es una de las principales causas de ceguera infantil potencialmente evitable. Se define como una retinopatía vasoproliferativa caracterizada por la existencia de una retina inmadura y parcialmente vascularizada que afecta a recién nacidos prematuros y de bajo peso. Los resultados posibles de los pacientes con ROP varía desde casos leves donde las secuelas son mínimas y no afectan a la visión, a los casos más agresivos, con una ceguera irreversible y total. La actuación temprana es crítica para maximizar un resultado favorable ya que, sin tratamiento, al menos el 50% de los ojos con ROP grave tendrán pérdida visual severa y permanente.

Recientes estudios demuestran que, en los últimos 20 años, el número de niños que requiere vigilancia de ROP continúa creciendo. Los avances en los cuidados neonatales en los países occidentales consiguen la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso; el bajo peso y la edad gestacional están asociados con una mayor incidencia de ROP severa. Existe variedad en la incidencia de la enfermedad en los países desarrollados en comparación con los países en vías de desarrollo, esto es en parte, debido al incremento de reproducción asistida, el aumento de la edad de la madre, posibles etiologías genéticas y otros estatus socioeconómicos.

El método actual de diagnóstico, la oftalmoscopia indirecta (OBI), presenta graves limitaciones. Las interpretaciones del examinador son transcritas a hojas de exploración oftalmológica, donde la interpretación se presume correcta sin posibilidad de ser revisada. Además, la exploración con OBI requiere mucho tiempo para los oftalmólogos y es un trabajo con dificultad logística para la unidad de neonatología.

Otro hecho importante es la escasez de oftalmólogos capaces de realizar las exploraciones para el diagnóstico de ROP. Se requiere entrenamiento de los especialistas, pero el número de oftalmólogos capaces de realizar con habilidad estos exámenes está decreciendo y se estima un pequeño número de oftalmólogos expertos en retina infantil. Como consecuencia, un elevado número de oftalmólogos no entrenados están realizando el control y el tratamiento de ROP. Varios estudios demuestran que oftalmólogos principiantes son menos hábiles que oftalmólogos entrenados en identificar ROP clínicamente significativa mediante el análisis de imágenes digitales. Debido a la escasez de doctores el retraso en el diagnóstico puede ser largo con las consecuencias negativas que puede este hecho acarrear. Otra

alternativa es, que los niños sean trasladados, con el considerable coste que esto supone y el riesgo potencial al que se somete al prematuro.

En la actualidad, mediante Telemedicina, se pueden capturar imágenes y enviarlas para su posterior interpretación por un experto remoto, de esta forma se solventan muchas de las limitaciones en el diagnóstico de ROP realizadas con el “gold standard”. Utilizando cámaras de campo amplio, la Telemedicina ha demostrado alta precisión y fiabilidad en el diagnóstico de ROP, y posiblemente es más efectivo y más rentable que el método actual de diagnóstico.

El objetivo principal del estudio es identificar al profesional sanitario experto en visión mejor cualificado para el control de la Retinopatía de Prematuro mediante el análisis de retinografías utilizando el servicio de Telemedicina.

4. MATERIAL Y MÉTODO

La investigación se divide en dos etapas. La Fase 0 consiste en la evaluación de los registros, recogidos con la cámara de campo amplio RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.), por parte de distintos oftalmólogos que formaron parte de estudio. Un total de 70 carpetas fueron analizadas por 8 oftalmólogos. El resultado de los evaluadores es comparado con el diagnóstico obtenido mediante oftalmoscopia indirecta realizada por el oftalmólogo pediátrico experto en ROP, técnica que es considerada como el “gold standard”.

La Fase 1 consiste en la evaluación de los registros recogidos con la cámara de campo amplio RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.), por parte de los distintos tipos de expertos en visión. En esta fase un total de 30 carpetas con diagnóstico de enfermedad de ROP fueron interpretadas independientemente por 3 grupos de profesionales sanitarios en oftalmología o en visión: Grupo A: formado por 8 médicos oftalmólogos con especialidades distintas; Grupo B: se compone por 5 optometristas expertos en visión y Grupo C: formado por 2 oftalmólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro.

5. RESULTADOS

5.1. Resultados Fase 0: Estudio inicial

Todos los evaluadores de la Fase 0 presentan una alta especificidad, sin embargo la sensibilidad varía notablemente de unos a otros. Sólo los dos oftalmólogos generales y el experto en ROP presentan una alta sensibilidad para detectar ROP.

El grado de concordancia, según los valores obtenidos del índice kappa es bueno, moderado y ligero para los distintos evaluadores-oftalmólogos. Por otro lado, los resultados de la variable *Remitir* difiere notablemente entre los resultados de todos los evaluadores. Sólo el oftalmólogo experto en ROP (Of. 8), obtiene resultados tolerables en ambas variables, diagnóstico ROP y *Remitir*.

La concordancia intraobservacional fue excelente en las respuestas de todos los evaluadores, obteniendo valores entre el 82 y el 98%.

5.2. Resultados Fase 1: Estudio de evaluación según tipo de Experto en Visión.

La sensibilidad, el índice Kappa y el porcentaje de aciertos son estadísticamente significativos en el Grupo C para el diagnóstico de ROP Tipo 1. En el diagnóstico de ROP Tipo 1 + Tipo 2 (*Remitir*) el índice Kappa y el porcentaje de aciertos fueron estadísticamente significativos, obteniendo valores superiores en el Grupo C. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos A y B en el diagnóstico de ROP Tipo 1 y ROP Tipo 1 + Tipo 2.

Para la variable ROP Tipo 1 sólo el Grupo C obtuvo buena sensibilidad, sin embargo la especificidad fue alta en todos los grupos. Los valores del índice kappa fueron buenos en el Grupo C (0.61-0.80) y ligeros (0.21-0.40) en los grupos A y B. Con el porcentaje en número de aciertos ocurre lo mismo, y sólo los evaluadores expertos en ROP obtienen resultados excelentes.

Para la variable *Remitir*, el grupo de expertos en ROP (Grupo C) obtiene un valor alto de sensibilidad y especificidad. Los resultados del Grupo B son moderados mientras que el Grupo A tiene valores altos de especificidad y sensibilidad moderada. El índice kappa es ligero (0.21-0.40) en el Grupo A, malo (<0.20) en el Grupo B y bueno (0.61-0.80) en el Grupo C. El número de aciertos en porcentaje es bueno para los Grupos A y B, sin embargo el Grupo C tiene resultados excelentes.

Conclusiones

Se identifican a los oftalmólogos especialistas en ROP como el único profesional sanitario experto en visión capacitado para el diagnóstico y control de la ROP mediante el análisis de retinografías utilizando el servicio de Telemedicina.

SUMMARY

SUMMARY

DIAGNOSIS OF RETINOPATHY OF PREMATURITY BY ANALYSIS OF RETINOGRAPHY IMAGING: DISPARITY ACCORDING TO VISION EXPERT TYPE

1. INTRODUCTION

Annually, 15 million premature births occur worldwide, of which 500.000 correspond to Europe and, of these, 31.000 to Spain (Instituto Nacional de Estadística, 2013).

Etiology of most of the preterm births is unknown, but thought to be multifactorial. However, several risk factors have been identified in 30-50% of prematurity deliveries [1]. Among factors that increase the risk of premature birth are: advanced maternal age; lack of prenatal care [2]; history of previous miscarriage or of premature childbirths; and multiple pregnancies due to the use of assisted reproductive (ART) [3] and in-vitro fertilization [4] technologies.

Currently, **retinopathy of prematurity** (ROP) is one of the leading causes of infant blindness that is potentially avoidable [5]. It is defined as a peripheral vasoproliferative retinopathy, presently of unknown etiopathogenesis, that affects immature newborns, generally on oxygen therapy [6, 7]. Survival rate of newborns increasingly premature converts this disorder into a public health problem. The majority of cases evolve favorably; however, a small percentage can progress and leave sequela, which can be mild, such as myopia, or severe, such as a blindness. Without treatment, at least 50% de severe ROP-affected eyes will evolve into severe and permanent visual impairment; thus, early intervention is essential to maximize a beneficial outcome.

Disease **incidence** varies among different countries [8, 9] as a function of prenatal care and availability of effective screening and treatment programs. In “highly developed countries” – 30 top rank countries of the United Nations Development Program (UNDP), so designated based on their Human Development Index (HDI) -, ROP is the origin of 3 to 11% of all causes of blindness in children. In “moderately developed countries” – 31 to 100 ranking positions – these figures rise to up to 60%. In “poorly developed countries” - ranking >100 -, data are unknown [5], as birth conditions of preterm neonates hinders survival sufficient to develop ROP.

SUMMARY

The **International Classification of Retinopathy of Prematurity** (ICROP) was first published in 1984, as a consensus statement of diagnosis and therapeutic criteria [10]; and later, in 1987, expanded to include retinal detachment [11]. Last revision is dated in 2005.

1.1. OCULAR FUNDUS EXAMINATION.

Peripheral retina assessment is essential for screening, diagnosis and treatment of different ocular pathologies. At present, binocular indirect ophthalmoscopy is the “gold standard” for peripheral retina control. However, improvement in imaging technology has rendered documentation and assessment of peripheral retina by digital image analysis a most practical approach [12]. On the other hand, “Telemedicine” – which literally means “medicine at a distance” - has emerged based on digital imaging technology progress and on new communication skills. It enables capture, storage, handling and transmission of images in an immediate manner. Telemedicine has multiple applications, among which highlight: patient’s examination without the need of transportation; access to specialists for patients from remote locations; easy consultation between experts [13] and research collaboration; continuing online distance education; improved patient communication; and, from a legal standpoint, it contributes to dispute-avoidance strategies [14].

1.2. ROP TREATMENT.

ROP initial stage treatment goal is to prevent retinal detachment by destruction of the immature peripheral retina, which is responsible for the vaso- and fibroproliferative factors. [15]. In doing so, the retina remains attached to the choroid by a scar, thus increasing resistance to retinal detachment. Internationally accepted criterion for ROP treatment was defined in 1988 by the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) Multicenter Study [16], and was updated, in 2001, by the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Multicenter Study (ETROP).

2. OBJECTIVE

The main **objective** of this study is to identify the vision expert health professional best qualified to control retinopathy of prematurity by analysis of retinography imaging at the Telemedicine service.

3. HYPOTHESIS

The vision expert health professional best qualified for optimal control of Telemedicine transferred retinography images is exclusively an ophthalmologist expert in retinopathy of prematurity.

4. SAMPLES, MATERIALS AND METHOD

4.1. SAMPLES

4.1.1. Phase 0 sample: Initial study.

In phase 0, images captured with a wide-angle camera RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) are evaluated by different participating ophthalmologists. Examiners' results are compared versus diagnosis made by pediatric ophthalmologist expert in ROP using binocular indirect ophthalmoscopy, technique considered as the "gold standard".

Images captures by wide-angle camera RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) are sent by telematic means to the Center for Evaluation and classified, as in the study by Myung et al. [17], using a four-level system: Type 1 ROP, Type 2 ROP, Moderate ROP, No ROP.

Images of each session of each child are grouped into a file. The set of all the files constitutes what we have named in this study as "atlas". The atlas is composed of 28 original files that are randomly repeated: 13 files are repeated 3 times, 4 files are repeated 5 times and 11 files are not repeated. Thus, a total of 70 files are independently assessed by 3 anterior segment specialized ophthalmologist, 2 posterior pole specialized ophthalmologists (retina specialists), 2 general ophthalmologists and one ROP-expert pediatric ophthalmologist.

4.1.2. Phase I sample: Assessment according to vision expert type.

In phase 1, images captured with a wide-angle camera RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) are evaluated by different participating types of vision experts. Note that, in this research phase, 30 files, different to those studied in the initial study (phase 0), were evaluated. All files include exclusively ROP cases previously diagnosed by the ROP-expert ophthalmologist using binocular indirect ophthalmoscopy ("gold standard"). Assessments are made by 3 groups of experts: Group A, which includes 8 ophthalmologists; Group B, which includes 5 masters in optometry, experts in vision; and, Group C, which includes 2

SUMMARY

ophthalmologist experts in the diagnosis and treatment of ROP. Unlike phase 0, phase I includes optometry experts in vision, and the group of experts in ROP is strengthened.

Images captured by wide-angle camera RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) are sent by telematic means to the Center for Evaluation, and classified as in the initial study (phase 0).

4.2. MATERIALS

Preterm newborn's ocular fundus is visualized using two different instruments. Firstly, the ROP-expert ophthalmologist examines the eye by binocular indirect ophthalmoscopy. Once finalized, the technician captures the ocular fundus images with the wide-angle camera RetCam 3.

In general, binocular indirect ophthalmoscopy is a complex technique, as it implies the interpretation of an inverted image. On the other hand, it is essential to dilate the patient's pupil, which enhances photophobia. Its main advantages are depth perception and a broader field for exploration (ora serrata may be viewed by scleral indentation) compared to RetCam 3.

Ophthalmology has incorporated imaging techniques as diagnosis tools applied in clinic, teaching and research. As opposed to ophthalmoscopy, fundus cameras enable ocular fundus digital color photographs to be taken, that may be paper-printed, computer-data stored or, even, sent over electronic support to be assessed at a different location. Presently, retinography is a simple, useful and safe test; its single disadvantage is the need for pupil dilation with cycloplegic drops in order to obtain good quality images.

In this study we have used the wide-angle camera RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc., Pleasanton, CA), marketed in 1997 for pediatric ocular diseases, specially for retinopathy of prematurity. Pupil dilation and contact between the camera and the ocular surface (contact system) are required for ocular fundus image capture [12]. It provides high-resolution images (640-480 pixels), of approximately 900kB, and quite realistic color, by using a 3-CCD (charged coupling device) digital camera coupled to a family of lens units.

RetCam 3 consists of a contact lens connected to a fiber optic cable for transmission of illumination light. The device incorporates a computer. Peripheral retina digital images from patients unable to position themselves in front of a conventional ocular fundus camera are possible. RetCam 3 incorporates various interchangeable lenses for different observation fields

of view; the lens with the greatest field of view enables photograph up to 130° of the retina. The system's main limitation is that illumination is done through cornea's central area; thus, for neat images, a clear lens is needed [12].

4.3. METHOD

4.3.1. Premature children selection.

The trial followed the principles of the Declaration of Helsinki (revised version, 1989) and was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos and the Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Digital images were taken from children at risk of ROP hospitalized at the neonatal unit of the Hospital Universitario La Paz de Madrid. The screening criterium followed was that established by the Pediatric Intensive Care Unit's protocol: all infants of gestational age under 31 weeks; or under 34 weeks (31-33) with an unstable clinical course; or weighing less than 1250 gr. All premature newborns in whom, at the neonatologist criterium, additional testig with the wide-angle camera RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) could pose a risk to their already critically ill health condition, were excluded from the study.

4.3.2. Examination techniques.

The presence/absence of ROP, its location, extension, and disease at plus (+) sign stage were documented according to the criteria set out by the International Classification of ROP (18). During ophthalmologic exploration, a nurse immobilizes and monitors premature's vital constants. Examination is interrupted when infant's cardiorespiratory indexes suffer a sudden change, until stabilization. To avoid retinal phototoxicity, environmental lighting is minimized as much as possible; additionally, ophthalmoscope's light intensity used is the lowest to allow reliable exploration. Binocular indirect ophthalmoscopy examination (the "gold standard" technique) was performed by an ROP-expert ophthalmologist.

Before imaging capture, the ophthalmologist instills a drop of Methocel (coupling gel) into the premature's eye and verifies absence of bubbles that may interfere with capture. RetCam 3 is a contact imaging system; the coupling gel serves to protect the cornea and to regularize anterior ocular surface of the eye to improve image quality. Next, the camera is placed over the child's eye until the RetCam 3 screen displays a blurred retinal image. Once the camera is in place, the technician controls illumination and focus, and captures maximum

number of images through the control panel. Obtained images are sent to the Center for Evaluation, where they are coded and assessed as indicated above.

4.3.3. Data analysis.

In both study phases, binocular indirect ophthalmoscopy (BIO) and RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) results were recorded in separate columns using Microsoft Excel 2010 (Redmond, WA, USA) statistical software. Blank responses were not considered incorrect for data analysis. Analysis and descriptive statistics were performed by ANOVA and Duncan tests using SAS 9.2 software. Sensitivity, specificity and Kappa index for each ophthalmologist (phase 0) and for each group (phase 1) to detect ROP and the variable *Remitir* (Type 1 ROP + Type 2 ROP) were calculated. Scale used for results interpretation is: 0-0.20, poor agreement; 0.21-0.40, slight agreement; 0.41-0.60, moderate agreement; 0.61-0.80, good agreement; 0.81-1.00, excellent agreement).

5. RESULTS

5.1. PHASE 0 RESULTS: INITIAL STUDY

A total of 70 files were analyzed by 8 ophthalmologists. According to diagnosis made by reference ROP-expert examiner by binocular indirect ophthalmoscopy (BIO) – the “gold standard technique for ROP –, of the 28 original files, 47% of the images corresponded to Type 1 ROP, 0% to Type 2 ROP, 7% to Moderate ROP (Type 3) and 46% to No ROP).

All phase 0 examiners show high specificity. However, inter-examiners sensitivity varies notably; only the two general ophthalmologists and the ROP-expert show high sensitivity to detect ROP.

Kappa index offers a non-random statistical measure of the level of agreement between observed and expected scores [19]. Based on kappa index values obtained, level of agreement for different examiners were good, moderate and slight. On the other hand, results for variable *Remitir* differ notably among all examiners. Only the ROP-expert ophthalmologist obtained tolerable results for both variables: ROP diagnosis and *Remitir*.

Intra-observation agreement was excellent in all cases, with values in the range of 82% and 98%.

5.2. PHASE 1 RESULTS: ASSESSMENT ACCORDING TO VISION EXPERT TYPE.

In this phase 1, a total of 30 files with ROP-diagnosis were assessed independently by 3 groups of health professionals (ophthalmologists or vision experts): Group A, which included 8 ophthalmologists expert in different areas; Group B, which included 5 masters in optometry experts in vision; and, Group C, which included 2 ophthalmologist experts in the diagnosis and treatment of ROP.

According to the diagnosis made by the reference examiner by BIO (the “gold standard” technique), 47% of digital images showed Type 1 ROP; 3% Type 2 ROP; and, 50% moderate ROP. Thus, the percentage of cases named *Remitir* (Type 1 ROP + Type 2 ROP) sum up to 50%. The latter need to be referred to an ROP-expert pediatric ophthalmologist. Noteworthy, as opposed to the initial study (phase 0), all files assessed in phase 1 had always some type of ROP.

In this phase, these two variables (Type 1 ROP and *Remitir*) are analyzed in detail, as they represent the most serious forms, that require treatment in the next 72 hours following diagnosis or regular follow ups; thus, correct detection is essential.

Sensitivity, kappa index and rate of success are statistically significant for Type 1 ROP diagnosis in Group C. Kappa index and rate of success for *Remitir* (Type 1 ROP + Type 2 ROP) diagnosis were statistically significant, with higher values for Group C. No statistically significant differences were found between Group A and Group B for diagnosis of Type 1 ROP and *Remitir* (Type 1 ROP + Type 2 ROP).

As to Type 1 ROP, only Group C showed good sensitivity; however, specificity was high for all study groups. Kappa index values were good for Group C (0.61-0.80) and slight (0.21-0.40) for the rest of groups. Similar results were obtained for rate of success; only ROP-expert examiners obtained excellent results.

Finally, as to *Remitir* variable, Group C (ROP-experts) obtained high sensitivity and specificity. Results for Group B were moderate, whereas Group A showed high specificity, but moderate sensitivity. Kappa index was slight (0.21-0.40) for Group A, poor (<0.20) for Group B and good (0.61-0.80) for Group C. Rate of success was good for Group A and Group B, and excellent for Group C.

6. DISCUSSION

Preterm birth continues to be one of the main causes of neonatal mortality and of permanent disability. Premature birth affects rich and poor countries. However, progress in neonatal care in developed countries renders in survival of very premature newborns. On the contrary, in less developed countries, prematurity is linked to lack of medical care and follow up, not only during pregnancy, but also before and after childbirth.

Research carried out by Gilbert et al. in 2005 indicates that retinopathy of prematurity (ROP) is one of the leading causes of infant blindness that is potentially avoidable [5]. Most important risk factors for ROP are gestational age and birth weight [20], but also, among others, sustained oxygen supply, adult haemoglobin transfusion and apnea episodes.

Disease incidence among countries with different socio-economic conditions varies according to level of neonatal care and availability of effective screening and treatment programs countries [8, 9]. Currently, infant blindness rates due to ROP are in the range of 8% in highly developed countries to 40 % in moderately developed countries [21, 3]. In poorly developed countries, data are unknown.

6.1.-Implications of advanced technology on telediagnosis of ROP.

At present, reference method for ROP detection is binocular indirect ophthalmoscopy (BIO). However, this technique offers multiple disadvantages. BIO examination requires execution by an ophthalmologist expert in pediatric retina [22], examiner interpretations are transcript to examination documents, were diagnosis is presumed correct, as revision is impossible. In case of negligence, investigation is hampered by the fact that ROP diagnosis was made by a subjective method [23]. This limitation also affects ROP clinical studies that require longitudinal evaluations of therapeutic results. On the other hand, scleral indentation procedures are stressing for neonates [22], with secondary complications such as bradycardia and vitreous or subretinal hemorrhages [3, 23].

In ophthalmology, advanced technology currently enables the use of the proposed diagnostic procedure: the use of a wide-angle camera RetCam 3, designed to capture high quality images in premature infants, thus solving some of the problems related to the conventional diagnosis method. Premature exploration is difficult in many hospitals located in some small communities or rural areas, as there is an increasing number of infants that require ROP-follow up and the number of qualified personnel is scarce. However, RetCam enables

premature retinal image capture and its delivery to an ROP-expert for telediagnosis. This removes the need for infant's transportation to specialist's location, thus avoiding related risks due to its delicate health condition. On the other hand, studies by Mukherjee et al. (2006) show lower cardiorespiratory stress related to RetCam examination [24].

Digital images offer an innovative strategy for severe ROP detection [25-27]. Various studies have shown diagnosis through digital imaging have excellent sensitivity and specificity [23, 28-37]; in most studies, image capture was done by ophthalmologists [21-23, 27, 29, 31, 37, 38] or nurses [17, 32, 34, 35, 39-43] and, rarely, by an ophthalmic photographer [28, 36, 44]. Results obtained in our study coincide with those published by Skalet et al. [43]; the authors describe imaging capture by two trained nurses, using a NIDEK NM200-D camera, later sent to 5 ROP-experts. Skalet et al.'s conclusions show that images captured by trained personnel, sent to a specialist, can be useful to identify infants that require assessment by an ROP-expert ophthalmologist.

Results obtained in our phase 0 study show inter-observer variability in the diagnosis of retinopathy of prematurity. However, as in the study by Scott et al., published in 2008 [42], there is high intra-observer agreement in the diagnosis of ROP for all examiners.

On the other hand, our phase 1 results confirm efficacy of wide-angle camera RetCam 3, and, thus, Telemedicine feasibility, for diagnosis of Type 1 ROP and *Remittir* (Type 1 ROP + Type 2 ROP) executed by ROP-expert pediatric ophthalmologists by using imaging captured by trained personnel.

6.2. Training importance for ROP diagnosis.

The high proportion of untrained ophthalmologists that execute ROP screening and treatment was demonstrated in 2008 by Kemper et al. [45]. This is in line with the paper by Wong et al. [46], who recommend a minimum number of ROP examinations and treatments during ophthalmologist's training. Paul Chan et al. (2010) evaluated ophthalmology beginners' reliability in ROP diagnosis. The aim of their study was to measure ROP diagnosis precision by beginners in ophthalmology, showing a clinically significant ROP underestimation. This arises important issues on ROP-follow up by non-expert ophthalmologists.

Results obtained in our phase 1 study are similar to those of Myung et al. [17], who showed that sensitivity to detect Type 1 ROP and Type 2 ROP by pediatric ophthalmologists without experience in ROP was approximately 50%. In our study, this is equivalent to

SUMMARY

sensitivity obtained for variable *Remitir* for Groups A and B, both non ROP-experts. It also coincides with our low sensitivity and high specificity results for Type 1 ROP for Groups A and B. As opposed to the study by Myung et al., who use as diagnosis reference that made by a retina pediatric expert through digital imaging, in our study we have used diagnosis obtained by an ROP-expert through binocular indirect ophthalmoscopy, the “gold standard” technique, as recommended by the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAOPE) and the American Academy of Ophthalmology (AAO) [47].

6.3. Limitations and future research.

During our study we found various limitations with the RetCam 3, some of which have also been described by other authors, experts in preterm newborns. Firstly, the camera is portable, but its great size makes re-location difficult. Supposedly, transportation to a different center poses greater difficulty. Camera handling is complex, which hinders acquisition of good quality images. At least two persons are necessary to carry out testing, one to hold the camera and the other to control illumination and focus. If all control buttons were located at the camera, test could be carried out by a single examiner, and technician learning time would decrease.

Main disadvantages of the camera include, among others, incompatibility between the lens holder and the scleral indentation, which affects the quality of the peripheral retina images [23]. It is also relatively frequent to capture poor quality images, thus non-interpretable, generally due to an insufficiently dilated pupil or to a small palpebral fissure [23]. Additionally, the required slight support of the camera on the ocular anterior surface renders underestimation of the plus (+) sign [48]. Last, initial high economic cost is another of the disadvantages [23].

Future studies should promote research on a new camera design, that should be smaller, portable and cost-effective and include image analysis [49, 50].

7. CONCLUSIONS

- Suitability of wide-angle camera RetCam 3 has been demonstrated for capture and control of retinographies in preterm infants at risk for retinopathy of prematurity.

- Telemedicine use shows to be a useful tool for the transfer of retinal images captured through wide-angle camera RetCam 3, specially designed to examine premature newborns.
- Our initial phase study shows assessing ophthalmologists have moderate capability to detect retinopathy of prematurity through analysis of images transferred by Telemedicine in comparison to diagnosis made by an ROP-expert through binocular indirect ophthalmoscopy, considered as the “gold standard” technique.
- Phase I results show ophthalmologist-examiner variability to refer preterm newborn to ROP-expert. All examiners show retinopathy of prematurity diagnosis underestimation, except for the ROP-expert ophthalmologist.
- In phase 1 study, assessment by all three groups of vision experts reveals that the:
 - Group of ophthalmologists show high response variability and a clear underestimation for Type 1 ROP diagnosis. In relation to variable *Remitir*, higher results are obtain, though moderate.
 - Group of vision expert optometrists also show inadequate results for Type 1 ROP diagnosis. Variability is lower than in above group, but they also underestimate the disease.
 - Group of ROP-expert ophthalmologists obtained excellent results both for Type 1 ROP diagnosis and for capability to *Remitir*, with a high level of coincidence with the results obtained by binocular indirect ophthalmoscopy (the “gold standard” technique).
 - ROP-expert ophthalmologists are identified as the sole vision expert health professional qualified for ROP diagnosis and control by retinography analysis through a Telemedicine service.

SUMMARY

REFERENCES.

1. Mingorance P. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar. [Tesis Doctoral] 2009.
2. Celia F. An Ophthalmology Crisis: Retinopathy of Prematurity. Soaring numbers of preterm birth and new screening criteria make a problematic situation worse. *Retinal Physician*. 2006 September-October 2006:40-5.
3. Lorenz B. Screening for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics, Essentials in Ophthalmology* 2006. p. 63-79.
4. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004 Mar;103(3):551-63.
5. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005 May;115(5): 518-25.
6. Recchia FM, Capone A, Jr. Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004 Apr;24(2):283-92.
7. Peralta Calvo J. Retinopatía del prematuro: Factores etiológicos y tratamiento mediante crioterapia sectorial. [Universidad Autónoma de Madrid. Thesis doctoralis]. 1992:175.
8. Conde JRC, Urcelay IE, Mussons FB, Alonso CRP, Narbona E, Luna MS, et al. Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines. *An Pediatr*. [Article]. 2009 Dec;71(6):514-23.
9. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997 Jul 5;350(9070):12-4.
10. Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984 Aug;102(8):1130-4.

11. Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 1987 Jul;105(7):906-12.
12. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. Surv Ophthalmol. 2013 Mar;58(2):143-54.
13. Ells A. A Telemedicine Approach To Screening for Retinopathy of Prematurity: Implications for Improved Diagnosis and Resource Utilization. Neonatal Intensive Care. 2005 October 2005;18(7):52-4.
14. Gili Manzanaro P Mrj, Matilla Rodríguez A. Actualizaciones Tecnológicas En Oftalmología. Imágenes en Oftalmología. <http://www.oftalmo.com/studium/studium2005/stud05-1/05a-04.htm>.
15. McCollm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. Mol Vis. 2004 Jul 21;10:512-20.
16. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Pediatrics. 1988 May;81(5):697-706.
17. Myung JS, Paul Chan RV, Espiritu MJ, Williams SL, Granet DB, Lee TC, et al. Accuracy of retinopathy of prematurity image-based diagnosis by pediatric ophthalmology fellows: implications for training. J AAPOS. 2011 Dec;15(6):573-8.
18. Prematurity. ICftCoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):991-9.
19. Sánchez Fernández P, Fuentelsaz Gallego C, Moreno Casbas MT, Hidalgo García R. Fiabilidad de los instrumentos de medición en ciencias de la salud. ENFERMERÍA CLÍNICA 15. 2005;15(4):227-36
20. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008 Oct;246(10):1467-75.

SUMMARY

21. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1251-62.
22. Shah PK, Narendran V, Saravanan VR, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M. Screening for retinopathy of prematurity--a comparison between binocular indirect ophthalmoscopy and RetCam 120. *Indian J Ophthalmol*. 2006 Mar;54(1):35-8.
23. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011 Jan;39(1):23-9.
24. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1547-52.
25. Fielder AR, Gilbert C, Ells A, Quinn GE. Internet-based eye care. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):300-1.
26. Fielder AR, Gilbert C, Quinn G. Can ROP blindness be eliminated? *Biol Neonate*. 2005;88(2):98-100.
27. Balasubramanian M, Capone A, Jr., Hartnett ME, Pignatto S, Trese MT. The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study (Photo-ROP): study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Retina*. 2006 Sep;26: 4-10.
28. Chiang MF, Keenan JD, Starren J, Du YE, Schiff WM, Barile GR, et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol*. 2006 Mar;124(3):322-7.
29. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2113-7.
30. Roth DB, Morales D, Feuer WJ, Hess D, Johnson RA, Flynn JT. Screening for retinopathy of prematurity employing the retcam 120: sensitivity and specificity. *Arch Ophthalmol*. 2001 Feb;119(2):268-72.

31. Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. *Ophthalmology*. 2000 Jan;107(1):25-8.
32. Yen KG HD, Burke B, et al. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS*. 2002(6):64-70.
33. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2006 Apr;10(2):107-11.
34. Murakami Y, Silva RA, Jain A, Lad EM, Gandhi J, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 24-month experience with telemedicine screening. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88(3):317-22.
35. Silva RA, Murakami Y, Jain A, Gandhi J, Lad EM, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP): 18-month experience with telemedicine screening. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jan;247(1):129-36.
36. Paul Chan RV, Williams SL, Yonekawa Y, Weissgold DJ, Lee TC, Chiang MF. Accuracy of retinopathy of prematurity diagnosis by retinal fellows. *Retina*. 2010 Jun;30(6):958-65.
37. Richter GM, Sun G, Lee TC, Chan RV, Flynn JT, Starren J, et al. Speed of telemedicine vs ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):136-42.
38. Dhaliwal C, Wright E, Graham C, McIntosh N, Fleck BW. Wide-field digital retinal imaging versus binocular indirect ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity screening: a two-observer prospective, randomised comparison. *Br J Ophthalmol*. 2009 Mar;93(3):355-9.
39. Chiang MF, Wang L, Busuioc M, Du YE, Chan P, Kane SA, et al. Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality. *Arch Ophthalmol*. 2007 Nov;125(11):1531-8.
40. Lajoie A, Koreen S, Wang L, Kane SA, Lee TC, Weissgold DJ, et al. Retinopathy of prematurity management using single-image vs multiple-image telemedicine examinations. *Am J Ophthalmol*. 2008 Aug;146(2):298-309.

SUMMARY

41. Murakami Y, Jain A, Silva RA, Lad EM, Gandhi J, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRP): 12-month experience with telemedicine screening. *Br J Ophthalmol*. 2008 Nov;92(11):1456-60.
42. Scott KE, Kim DY, Wang L, Kane SA, Coki O, Starren J, et al. Telemedical diagnosis of retinopathy of prematurity intraphysician agreement between ophthalmoscopic examination and image-based interpretation. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1222-8.
43. Skalet AH, Quinn GE, Ying GS, Gordillo L, Dodobara L, Cocker K, et al. Telemedicine screening for retinopathy of prematurity in developing countries using digital retinal images: a feasibility project. *J AAPOS*. 2008 Jun;12(3):252-8.
44. Chiang MF, Starren J, Du YE, Keenan JD, Schiff WM, Barile GR, et al. Remote image based retinopathy of prematurity diagnosis: a receiver operating characteristic analysis of accuracy. *Br J Ophthalmol*. 2006 Oct;90(10):1292-6.
45. Kemper AR, Freedman SF, Wallace DK. Retinopathy of prematurity care: patterns of care and workforce analysis. *J AAPOS*. 2008 Aug;12(4):344-8.
46. Wong RK, Ventura CV, Espiritu MJ, Yonekawa Y, Henchoz L, Chiang MF, et al. Training fellows for retinopathy of prematurity care: a Web-based survey. *J AAPOS*. 2012 Apr;16(2):177-81.
47. Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):572-6.
48. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS*. 2002 Apr;6(2):64-70.
49. Hammer DX, Ferguson RD, Ustun TE, Bigelow CE, Iftimia NV, Webb RH. Line-scanning laser ophthalmoscope. *J Biomed Opt*. 2006 Jul-Aug;11(4):041126.
50. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal Imaging and Image Analysis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010 Jan 1;3:169-208.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, el número de recién nacidos pre-término en España es muy alto, en torno a 30.000 prematuros por año. El riesgo de sufrir una patología retiniana denominada Retinopatía del Prematuro (ROP) con graves secuelas en la visión de los niños es elevado. Por este motivo, existen protocolos claramente definidos que regulan la exploración del fondo de ojo de recién nacidos que cumplan unos criterios de peso y edad gestacional. Ahora bien, no siempre el especialista en oftalmología que realiza las pruebas de cribado en los centros, es un oftalmólogo experto en ROP sino que, muy frecuentemente, esta tarea se delega a oftalmólogos generales con poca o nula experiencia en el diagnóstico de la retinopatía del prematuro.

Por otro lado es necesario saber que, actualmente en España, el número de expertos oftalmólogos en ROP es muy escaso y que la técnica de diagnóstico estándar para esta enfermedad (oftalmoscopia indirecta binocular) requiere una alta experiencia para el diagnóstico adecuado y no resulta eficaz cuando es utilizada por oftalmólogos no entrenados.

Las nuevas tecnologías de registro de imágenes retinianas que pueden ser enviadas a través de Telemedicina, han abierto novedosas posibilidades para el control y el diagnóstico de enfermedades que requieren vigilancia intensiva. Éste es el caso de la Retinopatía del Prematuro ya que, recientemente, se ha diseñado una cámara de campo amplio que recoge la imagen de la retina para ser transferida encriptada y poder ser evaluada mediante tediagnóstico. De esta manera se podría solventar la ausencia de expertos en ROP en los hospitales, eludiendo los riesgos que ocasiona el traslado del recién nacido pre-término al centro hospitalario donde se encuentra el experto en la valoración de la enfermedad. Es importante mencionar que el control y el tratamiento a través de la exploración de la retina de los recién nacidos con riesgo de padecer Retinopatía del Prematuro, en el momento adecuado, puede evitar secuelas visuales de gran impacto.

En nuestros días existen distintos profesionales que se encargan del cuidado de la visión. La atención primaria de ojos sanos con ametropías está atendida por ópticos optometristas y expertos en visión mientras que las patologías oculares son tratadas por médicos oftalmólogos con diferentes subespecialidades. Por este motivo, es imprescindible identificar el tipo de profesional sanitario experto en visión más adecuado para el control óptimo de la retinopatía del prematuro.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PREMATUROS

Los avances en los cuidados neonatales consiguen la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso (1). Los datos actualmente disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE) muestran que el número de recién nacidos de peso inferior a 1.500 g. en España, en el año 2011, fue de 4.178, de los cuales 682 pertenecen a la Comunidad de Madrid. A continuación, siguiendo la Tesis de Pilar Álvarez Mingorance titulada *Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar* (2), se destacan las siguientes generalidades sobre la importancia de la prematuridad.

A pesar de la alta tecnología utilizada en las unidades neonatales es muy difícil conocer el impacto que pueden tener determinadas terapias sobre un organismo en desarrollo. Es decir, un tratamiento que es beneficioso a corto plazo, puede tener efectos negativos a largo plazo. El riesgo de mortalidad o de sufrir una discapacidad grave aumenta cuanto menor es la edad de gestación. En la actualidad, un motivo de discusión es establecer el límite por debajo del cual no sería ético favorecer la supervivencia de estos niños, por lo tanto se fija el objetivo en mejorar la supervivencia sin que aumente el número de niños con discapacidad. Los niños nacidos en el umbral de la viabilidad (23-25 semanas de gestación o peso menor de 500 gramos) tienen un riesgo elevado de mala evolución (3); en la actualidad existe un consenso internacional según el cual el límite de la viabilidad se ha fijado en 23–24 semanas de gestación.

El niño prematuro necesita atención especializada, no sólo durante las primeras semanas de vida, sino también a lo largo de los primeros años. Estos aspectos se deben tener en cuenta para una adecuada planificación sanitaria. Por ejemplo, en Estados Unidos (EEUU) se ha comprobado que los niños prematuros generan un gasto de 18 billones de dólares/año (4).

1.1.1. Nacimiento prematuro

El nacimiento a término se produce en la semana 40 de gestación. Se considera nacimiento prematuro cuando el parto tiene lugar antes de la semana 37 de gestación, independientemente del peso al nacer (Organización Mundial de la Salud, OMS). La mayor parte de las muertes y daños neonatales se producen en recién nacidos pre-término (RNPT) con menos de 34 semanas de gestación (5), por lo tanto, es conveniente clasificar los nacimientos prematuros en diversas categorías (Figura 1):

INTRODUCCIÓN

- **Prematuro tardío:** se considera al nacimiento que se produce entre las semanas 34 y 36 de gestación.
- **Prematuro moderado:** se considera al nacimiento que se produce entre las semanas 32 y 34 de gestación.
- **Prematuro extremo:** se considera al nacimiento que se produce entre las semanas 32 y 28 de gestación.
- **Prematuro muy extremo:** se considera al nacimiento que se produce antes de la semana 28 de gestación.



Figura 1. Clasificación de prematuros en función de la edad gestacional. (P=prematuro).

Por otro lado, un recién nacido de bajo peso (BP) es todo aquel que pesa menos de 2.500 gramos al nacer, independientemente de la edad gestacional. Se divide en 3 categorías (Figura 2):

- **Bajo peso al nacer:** menos de 2.500 g
- **Muy bajo peso al nacer:** menos de 1.500 g
- **Bajo peso extremo al nacer:** menos de 1.000 g



Figura 2. Clasificación de prematuros en función del peso.

1.1.1.1. Tasa de nacimientos prematuros.

Anualmente, se producen en el mundo 15 millones de nacimientos prematuros, 500.000 de ellos en Europa, de los cuales 30.000 nacen en España (Figura 3).

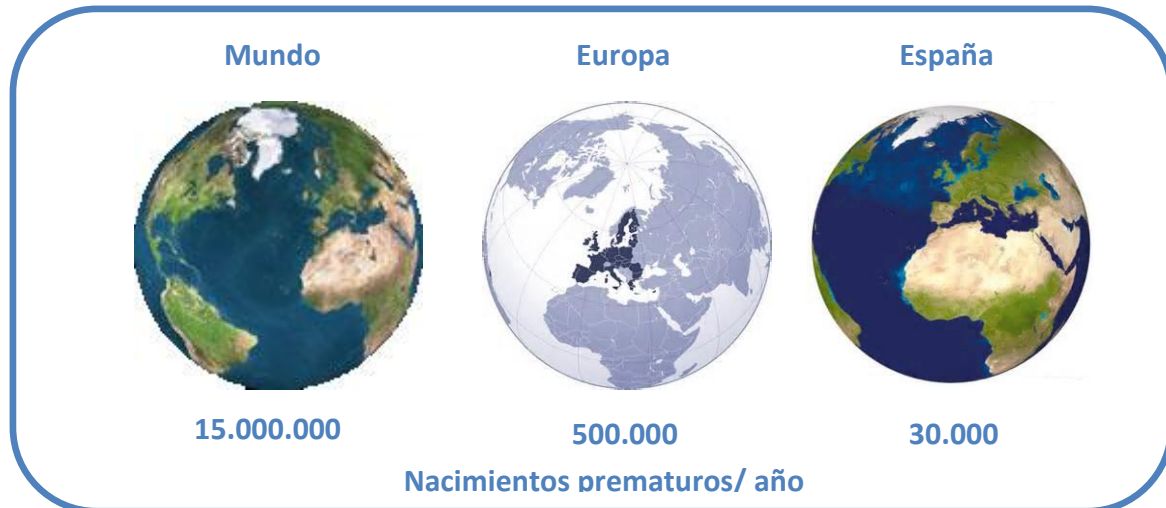


Figura 3. Tasa de nacimientos prematuros al año en el mundo, en Europa y en España.

La prevalencia en nuestro país durante la década pasada y los inicios de la presente (6) era similar a la de otros países desarrollados de la Comunidad Europea y EE.UU (7-10). Según los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2011 se registraron en España 472.000 nacimientos, de los cuales un 6% fueron prematuros. Es decir, en España, nacen al año 30.000 niños prematuros. La gráfica inferior (Tabla 1) compara en los últimos 5 años el número de nacimientos a término con los nacimientos prematuros, considerando nacimiento prematuro aquel que nace antes de la semana 37 de gestación.

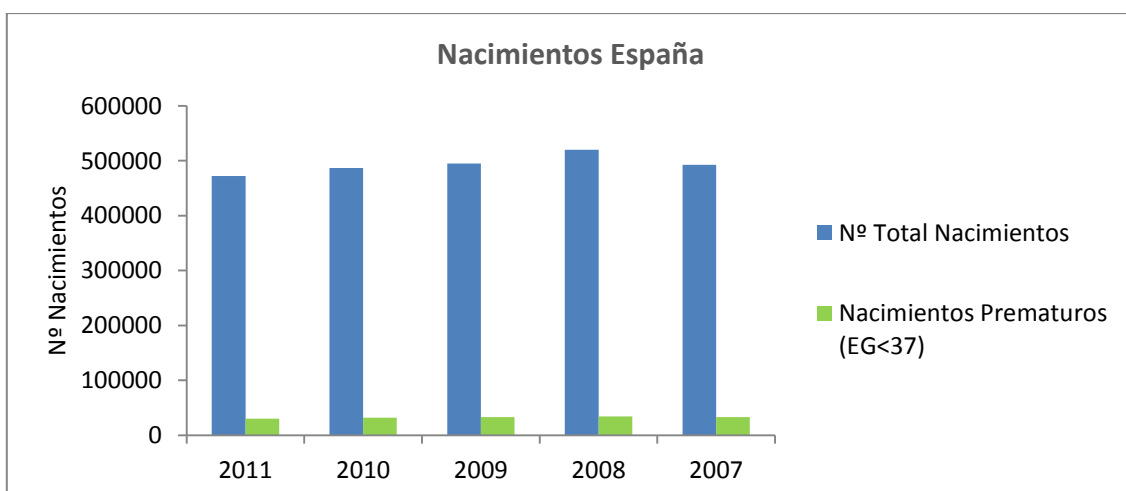


Figura 4. Representación gráfica del número de nacimientos a término en comparación con nacimientos pre-término (últimos 5 años de los datos disponibles en el INE).

El aumento de recién nacidos pre-término está relacionado con la reanimación de recién nacidos muy prematuros. En la siguiente tabla (Tabla 1) se refleja el número de nacimientos prematuros en España según la edad gestacional (EG) de los últimos 5 años disponibles en el INE y se representan en la Figura 5.

Tabla 1. Número preamtueros según edad gestacional (2007-2011).

	2011	2010	2009	2008	2007
Total Nacimientos	471.999	486.575	494.997	519.779	492.527
EG<28	1.105	1.128	1.130	1.205	1.131
EG 28-32	2.982	3.308	3.258	3.257	2.775
EG 32-36	25.885	27.326	28.833	29.759	29.015
Total Prematuros	29.972	31.762	33.221	34.221	32.921

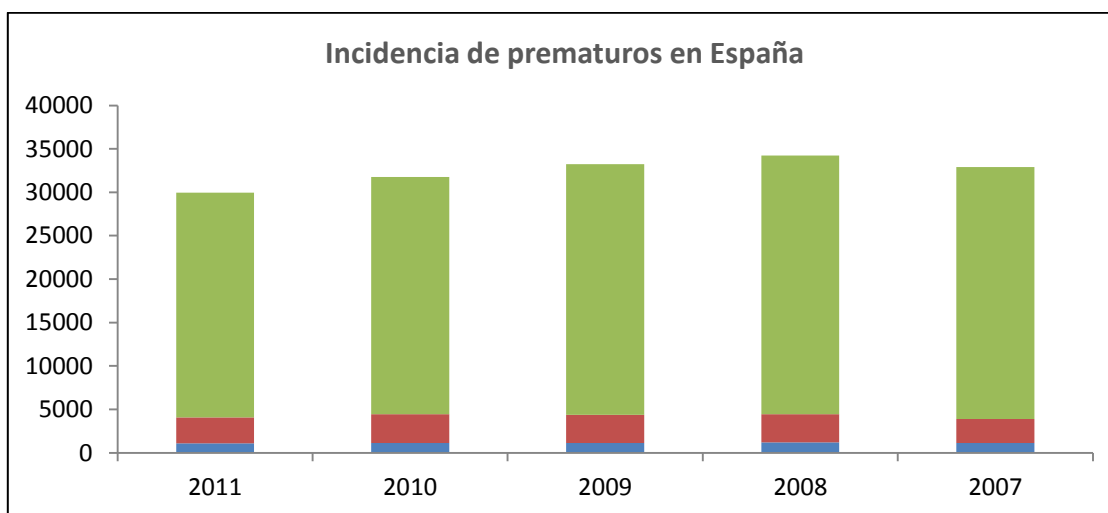


Figura 5. Representación gráfica de la tasa de nacimientos prematuros de los últimos 5 años disponibles en el INE (2007-2011).

1.1.1.2. Causas del nacimiento prematuro.

El origen de la mayoría de los nacimientos pre-término es desconocido y se considera que su etiología es multifactorial. Sin embargo, se pueden identificar factores de riesgo que se encuentran en el 30-50% de los partos pre-término (2).

- A) Factores materno-sociales:** edad extrema de la madre (menor de 16 años o mayor de 35 años), estrés, falta de cuidados prenatales, nivel socioeconómico (11), dieta pobre, tabaquismo o consumo de drogas (12) y transfusiones de sangre (13) son factores que aumentan el riesgo de nacimiento prematuro.
- B) Antecedentes obstétricos:** antecedentes de abortos (inducidos o naturales) o partos prematuros anteriores.

- C) Factores uterinos:** incompetencia cervical (2), embarazos múltiples debido al uso de técnicas de reproducción asistida (13) y la fertilización in vitro (14).
- D) Infección:** infección urinaria, vaginosis y/o corioamnionitis (infección intrauterina que puede afectar a la placenta, al cordón umbilical y al líquido amniótico) (2).
- E) Indicación médica:** un 20% de los partos pre-término son indicados por riesgo en la salud de la madre o del feto (2).
- F) Factores genéticos:** historia familiar de partos pre-término, determinados polimorfismos genéticos y raza. El nacimiento prematuro varía en función del grupo étnico; de acuerdo con el informe de la OMS, las mujeres africano-americanas tienen un alto riesgo (18%), mientras que las mujeres caucásicas e hispánicas tienen un riesgo próximo al 12% de tener hijos prematuros.

1.1.1.3. Prevención del nacimiento prematuro

El objetivo principal de la prevención es conseguir que el niño llegue al final de la gestación, ya que la probabilidad de morbilidad y la gravedad de las secuelas disminuyen proporcionalmente con cada semana de gestación (2).

- A) Prevención primaria:** consiste en el desarrollo de campañas encaminadas a mejorar la salud de las posibles gestantes y evitar conductas de riesgo.
- B) Prevención secundaria:** identificación de las pacientes con riesgo de parto pre-término mediante un screening.
- C) Prevención terciaria:** se realiza en el inicio del parto, administrando tocolíticos para frenar las contracciones uterinas. En los casos que no se pueda impedir el parto, se puede retrasar administrando corticoides a la madre, los cuales tienen como efecto beneficioso, favorecer la maduración pulmonar fetal.

1.1.1.4. Mortalidad neonatal por prematuridad.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las tasas de supervivencia infantil han mejorado en todas las regiones del mundo durante los últimos años. La reducción de la mortalidad infantil, ha descendido un 40% en los últimos 20 años, pasando de casi 12 millones de fallecimientos en 1990 a menos de 7 millones en 2011, sin embargo, las tasas de mortalidad infantil siguen siendo escalofriantes.

Aproximadamente, el 75% de las defunciones en niños menores de 5 años se deben a seis problemas de salud: causas neonatales (nacimiento prematuro, asfixia perinatal e

INTRODUCCIÓN

infecciones), neumonía, diarrea, malaria, virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/sida y sarampión. El nacimiento prematuro es la principal causa de muerte en recién nacidos en el mundo, y cada año se cobra un millón de vidas. Es la segunda causa de muerte (después de la neumonía) en menores de 5 años (Figura 6).

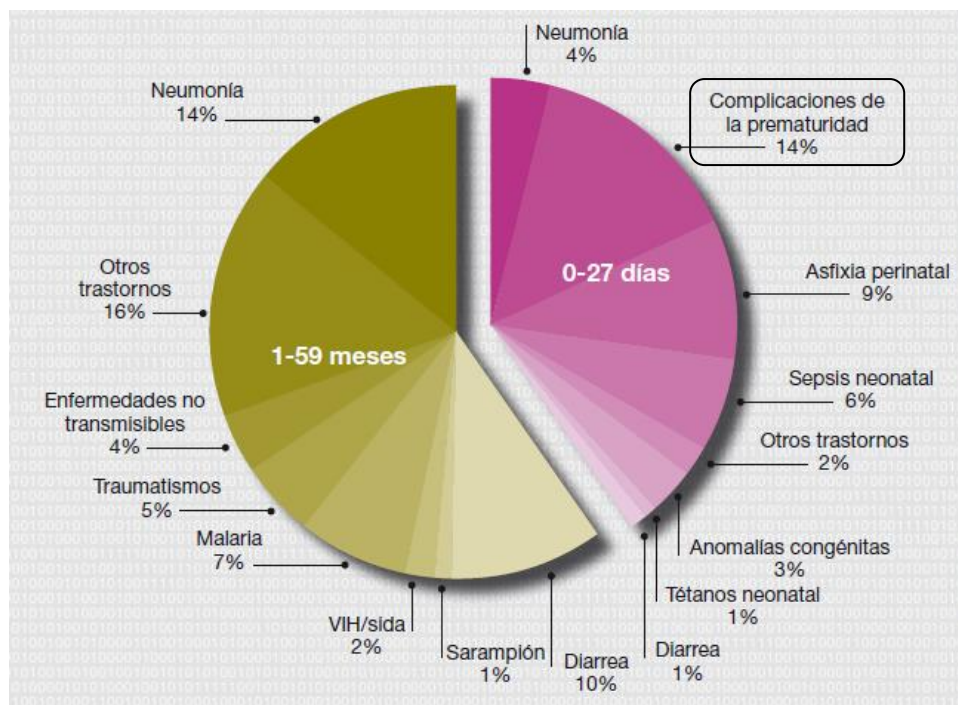


Figura 6: Causas de mortalidad infantil en el mundo en menores de 5 años durante el 2010 (datos OMS).

La mortalidad infantil debido a nacimiento prematuro aumenta según disminuye el peso al nacer. Según datos de la Sociedad Española de Neonatología, la mortalidad en los recién nacidos de menos de 500 gramos supera el 80%, disminuye a la mitad en los que pesan 700-800 gramos y en los de 1.000 gramos está en torno al 15% (Figura 7) (2).

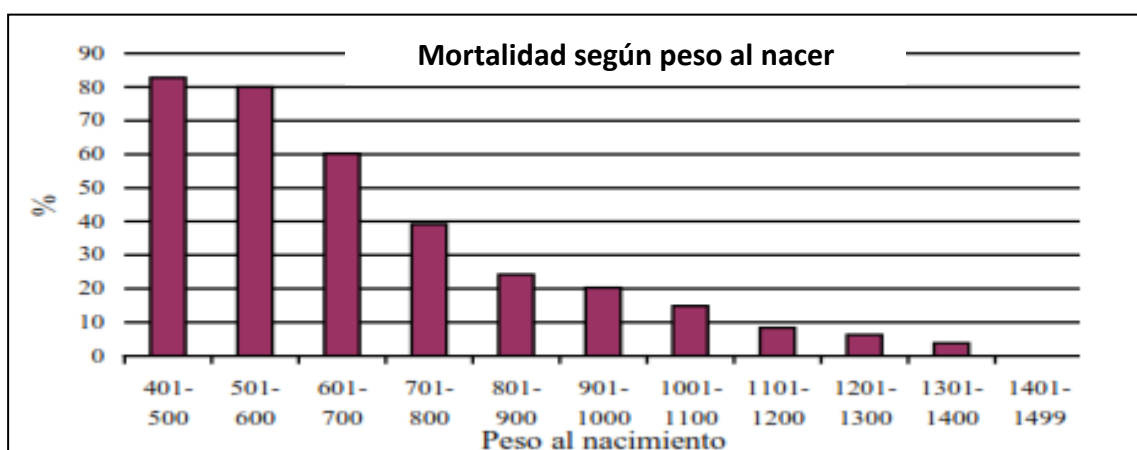


Figura 7: Representación gráfica de la mortalidad según peso al nacer (datos SEN 1500). Imagen modificada de la Tesis de Pilar Álvarez Mingorance.

1.1.1.5. Secuelas por prematuridad

Es importante destacar que las secuelas aumentan según disminuye la edad gestacional, sin embargo, el manejo de los recién nacidos prematuros durante las primeras semanas de vida condiciona las secuelas a largo plazo. La evolución de los niños prematuros se basa en estudios que se han realizado en tres etapas (2).

- ❖ **1ª Etapa:** a los 2 años de edad las secuelas motoras y sensoriales graves ya están definidas.
- ❖ **2ª Etapa:** en la edad preescolar y escolar se detectan los problemas de aprendizaje que pueden evitarse o mejorarse con la detección temprana.
- ❖ **3ª Etapa:** en la actualidad se están conociendo las secuelas que los primeros grandes prematuros tienen en la adolescencia.

La prematuridad conlleva un mayor riesgo de discapacidad por secuelas neurosensoriales, motoras, trastornos del aprendizaje, trastornos de conducta o dificultades sociales. En la siguiente tabla se describen las diferentes patologías que puede sufrir un recién nacido pre-término y sus secuelas a corto y largo plazo (2).

Tabla 2: Secuelas a corto y largo plazo que pueden sufrir los recién nacidos prematuros.

PATOLOGÍA	SECUELAS CORTO PLAZO	SECUELAS LARGO PLAZO
RESPIRATORIA	Distés respiratorio Apnea del prematuro Displasia broncopulmonar	Patología respiratoria durante los dos primeros años.
CARDIOVASCULAR	Ductus arterioso persistente Hipotensión arterial	
INFECCIOSO	Sepsis precoz y/o tardía	
CEREBRAL	Hemorragia intracraneal Hidrocefalia posthemorrágica Leucomalacia periventricular	Lesión cerebral y secuelas neurológicas Parálisis cerebral Disfunción neumotora, pobre coordinación Hipoacusia
METABÓLICO	Hipo/hiperglucemia Acidosis metabólica Ictericia del prematuro	
DIGESTIVO	Dificultad para la nutrición Nutrición parenteral Enterocolitis necrotizante	
HEMATOLÓGICO	Anemia del prematuro	
OFTALMOLÓGICO	Retinopatía del prematuro	Defectos de refracción, en la visión de los colores y del campo visual, estrabismo. Ceguera total o parcial
DESARROLLO	Restricción del crecimiento postnatal	Problemas de crecimiento. Problemas de aprendizaje y adaptación social. Ansiedad, depresión y aislamiento TDHA, conductas de enfrentamiento

TDHA: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

1.1.1.5.1. Alteraciones de la visión

La Retinopatía del Prematuro (ROP) es una anomalía en la maduración de la vascularización de la retina que se da en prematuros. Se estima que el 65% de los prematuros con peso al nacer inferior a 1.250 gramos y el 80% de los menores de 1.000 gramos presentan algún grado de ROP. La mayor parte de los casos evoluciona favorablemente, sin embargo, un pequeño porcentaje puede evolucionar y dejar secuelas leves como miopía o graves como ceguera. Los resultados de varios estudios muestran que los niños prematuros tienen más probabilidades de desarrollar a largo plazo problemas visuales; los factores de riesgo más importantes son: ROP que requiere crioterapia, complicaciones neurológicas y presentar anisometropía y/o astigmatismo a los 2,5 años (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de estudios que valoran las alteraciones de la visión en recién nacidos pre-término.

ESTUDIO	RESULTADOS
Li et al., 2013 (15)	Un total de 503 prematuros fueron revisados entre 2000 y 2009. Los resultados muestran un 37.8% de casos con ROP. Las secuelas oculares comunes de los casos severos de retinopatía son la miopía 76% y la anisometropía 28%.
Müller et al., 2013 (16)	La miopía está asociada con ROP y puede complicar el riesgo de desprendimiento de retina. Los cambios en la retina secundarios a la retinopatía del prematuro justifican controles oftalmológicos durante toda la vida.
Wang et al., 2013 (17)	Los resultados muestran un aumento de la miopía , de la anisometropía y del astigmatismo con la edad en los casos severos de ROP tratados con fotocoagulación láser. Por lo tanto, los niños tratados con láser deben ser revisados periódicamente con refracción bajo ciclopegia y se los debe proporcionar la corrección óptica adecuada.
Wani et al., 2013 (18)	Los prematuros con ROP que han sido tratados con láser diodo tienen más probabilidades de sufrir problemas visuales por lo que necesitan un seguimiento oftalmológico a largo plazo.
Modrzejewska et al., 2007 (19)	Este estudio muestra que la miopía, el estrabismo y el nistagmus son más frecuentes en estados activos de ROP que han sido tratados con láser.
Chen et al., 2009 (20)	A las 4-6 semanas después del nacimiento, los niños prematuros sin retinopatía son menos hipermétropes que los recién nacidos a término. El equivalente esférico aumenta progresivamente según aumenta la edad gestacional y el peso al nacer.
Cosgrave et al., 2008 (21)	A los 12 meses se recomienda revisar a los niños con ROP para identificar estrabismo y errores refractivos. Los niños que no han desarrollado ROP tienen riesgo de sufrir problemas visuales durante su infancia por lo que deben ser examinados durante la edad escolar.
Holmström et al., 2014 (22)	De los 411 prematuros extremos a los que se les realizó seguimiento oftalmológico hasta los 30 meses muestran: discapacidad visual 3.1%; ceguera 1%; errores refractivos 25.6% (miopía < -3D, Hipermetropía > +3D o astigmatismos ≥ 2D o anisometropía ≥ 2D); estrabismo 14.1%.

Wheeler et al., 2011 (23)	A los 6 años de edad, los prematuros nacidos con peso inferior a 500 g. tienen riesgo de desarrollar estrabismo, nistagmus, miopía alta y estructura anormal de la retina por lo que deben recibir seguimiento oftalmológico continuado.
VanderVeen et al., 2011 (24)	Durante los 6 primeros años de vida la prevalencia de estrabismo en niños con ROP preumbral es alta.
Cooke et al., 2004 (25)	A los 7 años , las alteraciones visuales de los prematuros sin secuelas neurológicas se asocian a déficits motores, déficits cognitivos y a menor perímetro cefálico. Posiblemente, estas alteraciones no se relacionan con los hallazgos en las ecografías cerebrales neonatales debido a que la causa puede ser una lesión difusa de la corteza cerebral y no una lesión focal.
Yang et al., 2013	A los 9 años de edad, la prevalencia de miopía (26) y astigmatismo (27) es mayor en niños prematuros tratados con láser.
Holmström et al., 2006 (28)	A los 10 años , el estrabismo es más frecuente en prematuros que niños a término (16% frente a 3%). Los factores de riesgo para desarrollar estrabismo son anisometropía a los 6 meses, defectos de refracción mayores de 3 dioptrías y alteraciones neurológicas.
Larsson et al.,	<p>A los 10 años de edad, la acomodación y la convergencia (29) de los niños prematuros es ligeramente inferior que la de los niños nacidos a término. Esta ligera diferencia puede tener efectos en otros problemas visuales y en problemas en la escuela.</p> <p>La sensibilidad al contraste (30) de los niños prematuros es inferior que la de los niños nacidos a término. Sin embargo, si esta diferencia tiene efecto en la vida diaria de los prematuros es incierta.</p> <p>Los defectos de refracción (31) (hipermetropía, miopía, astigmatismo y anisometropía) son 4 veces más frecuentes en prematuros que en niños a término. El riesgo es mayor en niños tratados con crioterapia.</p> <p>El control de niños prematuros a los 2.5 años podría ser útil, ya que independientemente del grado de ROP, el hecho de presentar a esta edad astigmatismo $\geq 1Dp$ o anisometropía $\geq 2Dp$, aumenta la probabilidad de desarrollar mayor grado de astigmatismo o anisometropía a los 10 años(32).</p> <p>A los 11 años el campo visual periférico está reducido en niños que han sido tratados con crioterapia. No se puede determinar si esta disminución es debida al tratamiento o a la retinopatía severa. El campo visual central muestra una tendencia a reducir a capacidad neuronal central en los niños que han nacido de forma prematura. Sin embargo, esta disminución no está relacionada con la retinopatía o con el tratamiento de crioterapia (33).</p>
O'Connor et al.,	<p>A los 10-12 años de edad, la prevalencia de todos los errores refractivos es mayor en los niños nacidos de forma prematura. En los prematuros de bajo peso el error refractivo se estabiliza a los 10 años durante la primera década de vida con cambios hacia la miopía de 1 dioptría. La presencia de cualquier tipo de retinopatía aumenta el riesgo de desarrolla anisometropía (34).</p> <p>A los 11 años, la prevalencia de patología oftalmológica (estrabismo, miopía, defectos en la visión de los colores y defectos en el campo visual) es del 50,8% en prematuros (peso <1700 gramos) frente al 19,5% en niños a término. La presencia de estadios iniciales de ROP con resolución favorable es factor de riesgo de desarrollar estrabismo (8).</p>
Hellgren et al., 2007 (35)	A los 15 años , el 47% de los niños con déficits visuales presentan disminución de la sustancia blanca periventricular y el 33% además tienen dificultades de aprendizaje.

1.2. ANATOMÍA OCULAR Y MÉTODOS DE EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO.

1.2.1. El ojo humano

La forma del ojo humano es similar a la de una esfera de alrededor de 24 mm de diámetro. Su función es la de producir una imagen óptica sobre la retina, una capa de células sensibles a la luz. Para facilitar la comprensión de la estructura ocular y la formación de imágenes, a continuación se dan unas nociones básicas sobre anatomía ocular y del ojo como sistema óptico.

1.2.1.1. Origen embriológico.

El desarrollo del ojo (Figura 8) requiere la intervención de dos capas embrionarias: el ectodermo y el mesodermo. Alrededor del día 18 se forma la vesícula óptica primaria (c), aparece una evaginación lateral de la pared neuroectodérmica y se conecta al diencéfalo a través del pedúnculo óptico (d). La vesícula aumenta de tamaño y se invagina formando así la vesícula óptica secundaria (e), en la cual tiene su origen la retina. Delante de la vesícula óptica primaria se forma la placoda óptica, de derivación ectodérmica, y de donde se origina el esbozo del cristalino.

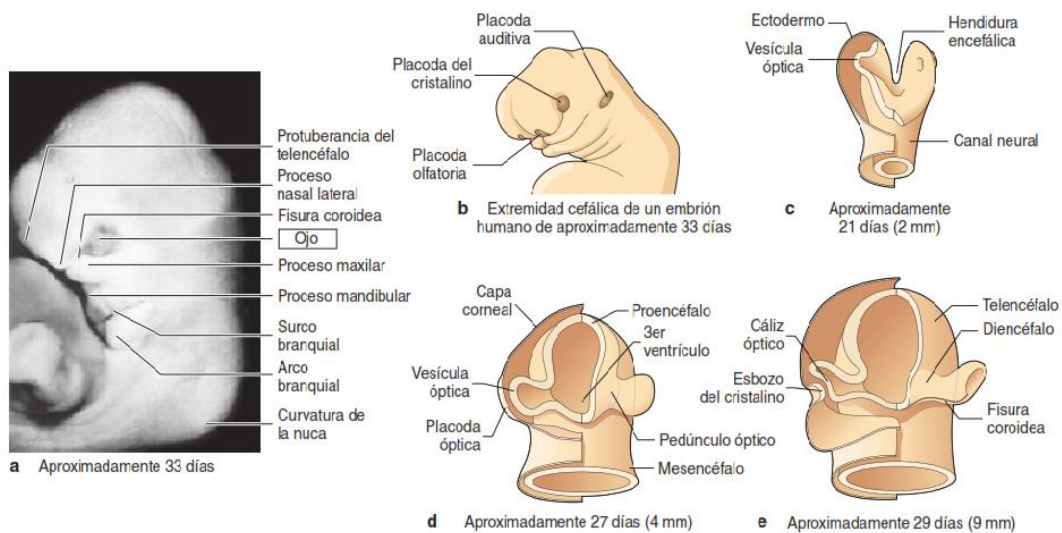


Figura 8. Primeros estadios del desarrollo de la cabeza del feto y del aparato visual. a) Ecografía de la extremidad cefálica. b) Extremidad cefálica de un embrión humano a los 33 días. c-e) Detalles de la extremidad cefálica. Imagen tomada del libro *Fisiología Médica* (36).

El desarrollo embrionario del ojo humano (Figura 9) está constituido por la invaginación del neuroectodermo sobre sí mismo, por lo tanto, la vesícula óptica secundaria está constituida por dos capas, externa e interna (Figura 9a), entre las cuales queda el espacio

retiniano. Este espacio, virtual en el adulto, explica la posibilidad del desprendimiento de la retina. De la capa externa de la vesícula óptica secundaria se origina el estrato pigmentario de la retina, mientras que de la interna se origina el estrato nervioso (Figura 9b). Esta diversificación termina en el séptimo mes: desde entonces el ojo es sensible a la luz, aunque la fovea se diversificará sólo cuatro meses después del nacimiento. Alrededor de la séptima semana, el pedúnculo óptico se cierra, englobando la arteria hialoidea y una parte del mesénquima, que será colonizado por los axones de las células ganglionares para así constituir el nervio óptico.

El cristalino (Figura 9b) se origina de la placoda óptica, que se forma delante de la vesícula óptica primaria. En su evolución, el cáliz óptico se cierra por su extremo anterior delante del cristalino, delimitando el orificio pupilar (Figura 9c). A este nivel, las capas internas y externas de la retina se reúnen y dan origen al iris.

A partir del tejido mesenquimático que envuelve el primitivo esbozo del ojo se forman entonces la coroides, el iris y el cuerpo ciliar. Esta túnica vascular, a la cual llega sangre a través de la arteria hialoidea, envuelve por completo el cristalino. Enseguida esta envoltura desaparece y en lugar de la arteria hialoidea permanece el canal hialoideo. La porción más externa del tejido mesodérmico constituye la esclerótica. A continuación, a medida que el bulbo ocular se introduce progresivamente en la cavidad orbitaria, se forma un surco circular que dará origen al pliegue conjuntival. Tal surco, al profundizarse cada vez más, determina la formación de los dos pliegues cutáneos que formarán los párpados.

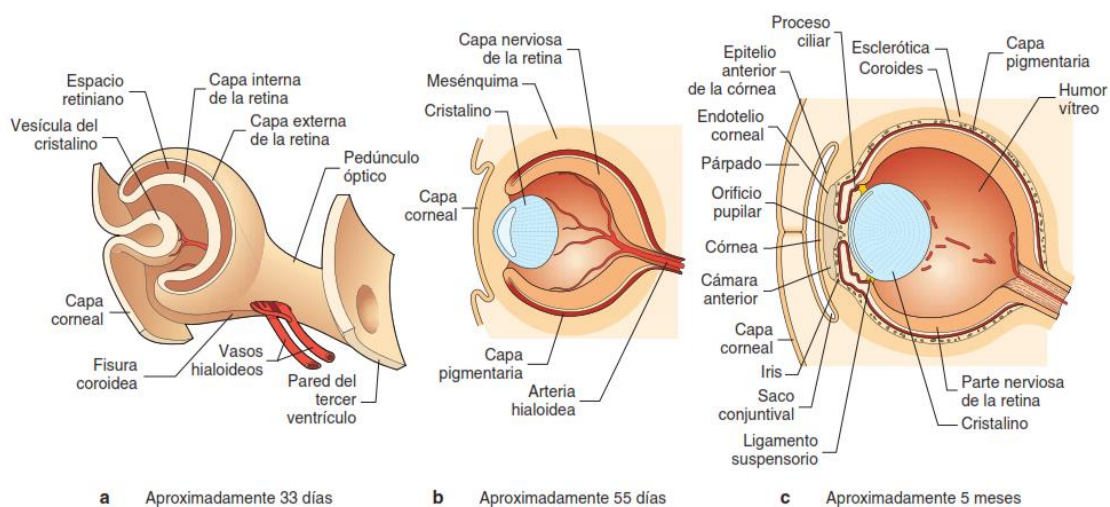


Figura 9. Desarrollo embrionario del ojo humano. Imagen tomada del libro *Fisiología Médica* (36).

1.2.1.2. La retina

Como hemos comentado, la retina procede de una evaginación bilateral del prosencéfalo llamada vesícula óptica primaria. La vesícula óptica primaria se invagina y se transforma en la vesícula óptica secundaria con forma de copa. Cada copa óptica se conecta con el cerebro mediante un tallo, el futuro nervio óptico (Figura 10).

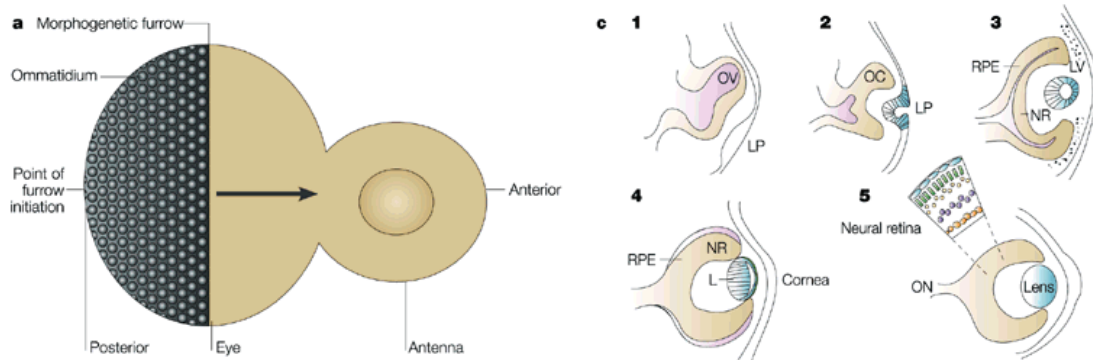


Figura 10. Origen embriológico de retina. Tomado y modificado de Nature Reviews.

La retina produce la transformación de la imagen en información nerviosa para su posterior procesamiento por el córtex visual. Las estructuras oculares tienen que ser transparentes y deben de estar inalteradas para que la formación de la imagen en la retina sea correcta. En el adulto, la retina está en contacto con la membrana de Bruch de la coroides e internamente con el cuerpo vítreo. El suministro de sangre proviene principalmente (el 65 %) de la coroides, mientras que el 35% restante proviene de la arteria central de la retina que se encuentra por encima de ésta. La retina se divide en distintas capas que se describen a continuación y se muestran en la Figura 11:

1. **Epitelio pigmentario:** es la capa más externa de la retina. Formado por células cubicas que no son neuronas y poseen gránulos de melanina. Su función principal es absorber la luz e impedir que se refleje.
2. **Capa de las células fotorreceptoras:** formada por los segmentos más externos de los conos y los bastones.
3. **Capa limitante externa:** no es una membrana, sino uniones intercelulares del tipo zónula adherente entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
4. **Capa nuclear externa:** formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.

5. **Capa plexiforme externa:** es la región de conexión sináptica entre células fotorreceptoras y las células bipolares.
6. **Capa nuclear o granular interna:** formada por los núcleos celulares de las células bipolares, las células horizontales y las células amacrinas.
7. **Capa plexiforme interna:** es la región de conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. **Capa de células ganglionares:** formada por los núcleos de las células ganglionares.
9. **Capa de fibras nerviosas:** formada por los axones de células ganglionares que transmiten la señal visual al núcleo geniculado lateral y desde allí al córtex visual.
10. **Membrana limitante interna:** es la capa más interna de la retina, separa la retina del humor vítreo.

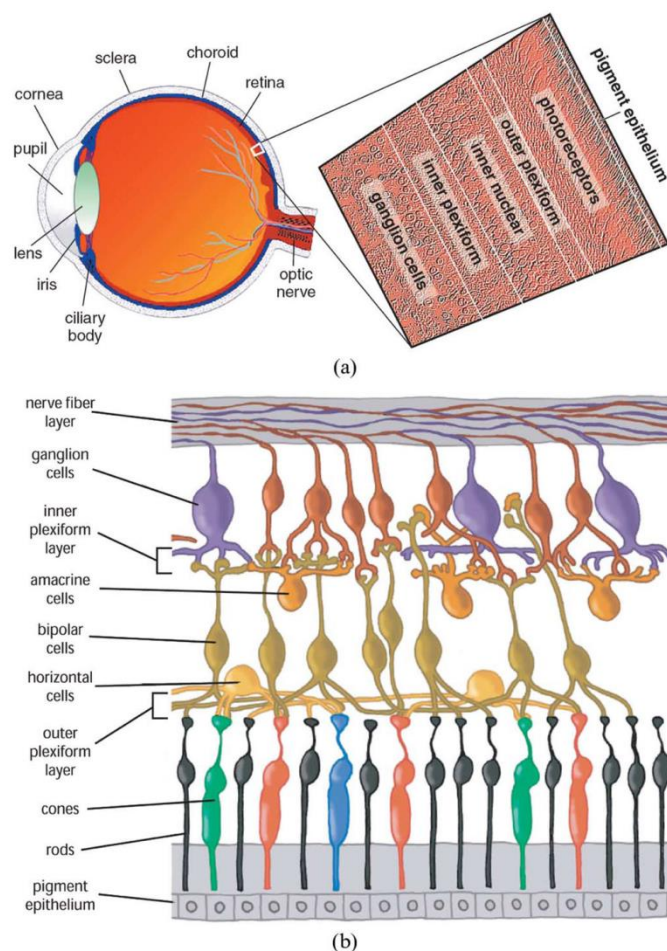


Figura 11: Imagen tomada de Abràmoff et al., 2010 (37), una ilustración de la anatomía ocular y de las capas de la retina: a) Imagen transversal del ojo; b) Esquema de las capas de la retina.

1.2.1.3. El ojo como sistema óptico.

Desde el punto de vista óptico, el ojo humano es un instrumento muy simple, a pesar de la complejidad de las estructuras oculares. El sistema óptico del ojo está formado por un sistema de lentes transparentes que permite la producción de una imagen inversa sobre una película, la retina.

Para formar la imagen sobre la retina, el ojo está dotado del aparato de refracción, al que sobre todo contribuyen la córnea y el cristalino. Las propiedades ópticas de las superficies refractivas están determinadas por su radio de curvatura y por el índice de refracción de la interfaz de los medios que separan. En su conjunto, las características del sistema óptico dependen de las propiedades de cada una de las superficies que lo componen y de la distancia entre las mismas (Figura 12).

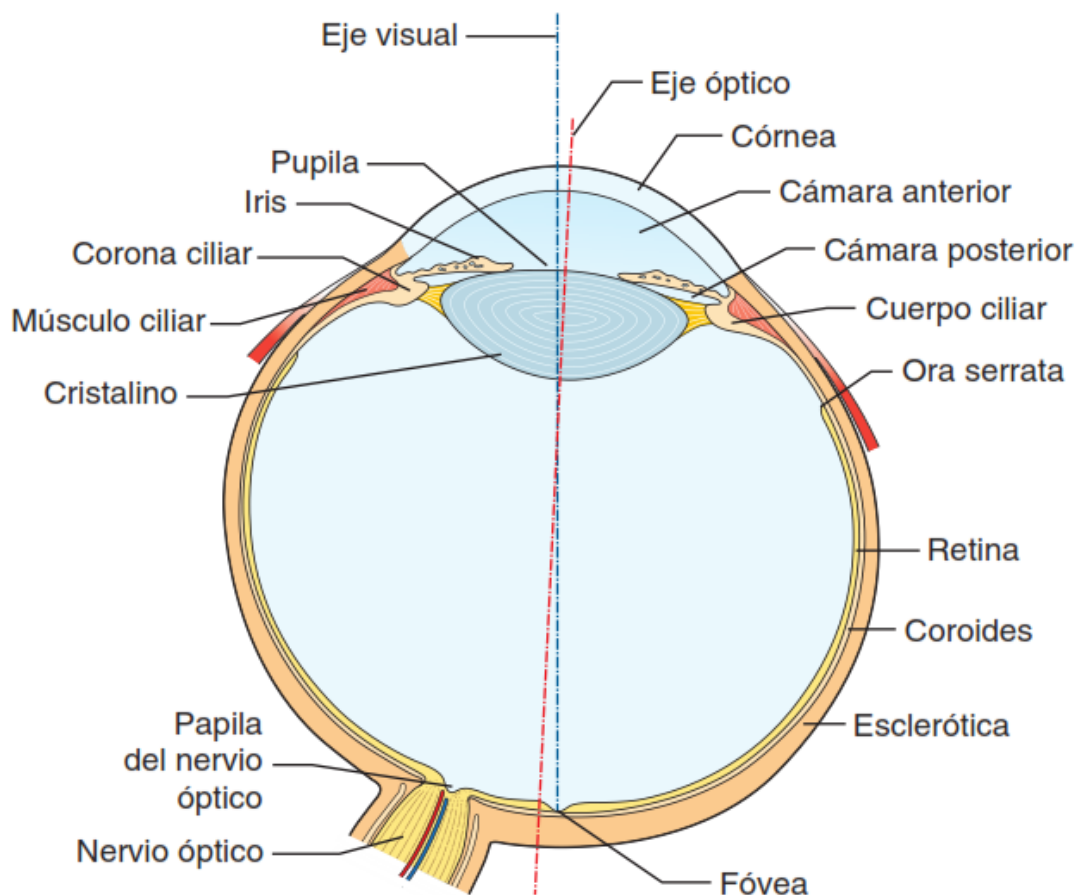


Figura 12. Sección globo ocular con los ejes óptico (línea roja) y visual (línea azul). Imagen tomada del libro *Fisiología Médica*(36).

En la parte anterior del ojo se encuentra la córnea, es transparente y esférica, su poder refractivo está entre 40-45 dioptrías. La esclera es un tejido denso, blanco y opaco que tiene como función principal proteger el resto del sistema visual. En la capa media del ojo se encuentran el iris, cuya función es regular el tamaño de la pupila; el cuerpo ciliar, importante para el proceso de acomodación; el cristalino, lente biconvexa de unas 20 dioptrías capaz de variar su curvatura para poder enfocar objetos a distintas distancias y la coroides, cuya función es nutrir la retina. La retina se encuentra situada en el polo posterior y es una extensión del sistema nervioso central que está conectada con el cerebro por el nervio óptico (38).

El eje visual (línea azul) corresponde al trayecto seguido por los rayos luminosos provenientes de un objeto enfocado con la mirada, que desde el centro de la córnea, pasando por el punto nodal situado delante de la cara posterior del cristalino, alcanzan la zona central de la retina (fóvea). El eje óptico (línea roja) es el trayecto del eje anatómico (línea que une el centro de la córnea con el centro de la esclerótica) incluido entre el centro de la córnea y la retina.

Mediante el iris (diafragma), se controla el diámetro de luz incidente. La mayor parte de la refracción ocular tiene lugar en la superficie corneal anterior, debido a su poder refractivo (40-45 dioptrías) y a la diferencia entre el índice de refracción entre el aire (1) y la córnea (1.376). La refracción en la cara posterior de la córnea es despreciable ya que el índice de la córnea es similar al del humor acuoso (1.336). A continuación la luz se refracta en la cara anterior y posterior del cristalino (1.41), donde el índice de refracción es más alto que el de los humores acuoso y vítreo (1.336), pero la diferencia entre las interfaces son menores que la existente entre la córnea y el aire, como consecuencia la potencia refractiva es menor (aproximadamente 20 dioptrías). Desde el punto de vista óptico, la retina es la pantalla sobre la que se forma la imagen (38).

Como ya se ha detallado en el apartado anterior, la retina está formada por varias capas. La luz, una vez que atraviesa el sistema óptico de dioptrios oculares y el humor vítreo, penetra en la retina. En primer lugar se encuentra con las células ganglionares, posteriormente atraviesa las capas plexiformes, nucleares interna y externa accediendo finalmente a la capa de fotorreceptores (bastones y conos). El epitelio pigmentario constituye la última estructura retiniana.

1.2.2. Métodos de exploración del fondo de ojo.

1.2.2.1. Oftalmoscopio directo.

Como antecedente al oftalmoscopio binocular indirecto utilizado en esta Tesis Doctoral, el oftalmoscopio directo ofrece una imagen monocular y ampliada de la retina (Figura 13).

La oftalmoscopia es la técnica utilizada para examinar la retina a través de la pupila y de los medios transparentes del globo ocular (córnea, humor acuoso, cristalino y humor vítreo). Los principios de la oftalmoscopia fueron descubiertos en 1823 por el científico checo Jan Evangelista Purkyně y reinventados por Charles Babbage en 1845 (39). Pero no fue hasta 1851, cuando Hermann von Helmholtz renovó y documentó el primer oftalmoscopio (37) utilizado hasta la actualidad. En la Figura 28 se muestra una imagen tomada de *Retinal Imaging and Image Análisis* [2] de retina humana que muestra con claridad las distintas partes del fondo de ojo.

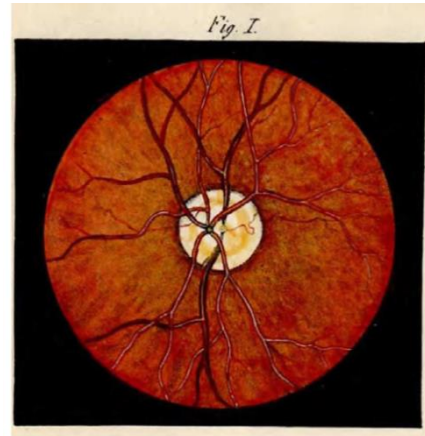


Figura 13: Primer dibujo de retina humana realizado por Van Trigt en 1853. Imagen tomada de *Retinal Imaging and Image Analysis*, Abràmoff et al.

El oftalmoscopio directo utiliza el sistema óptico del ojo como lupa para obtener una imagen derecha y bidimensional de la retina del paciente con una magnificación de unos 16 aumentos.

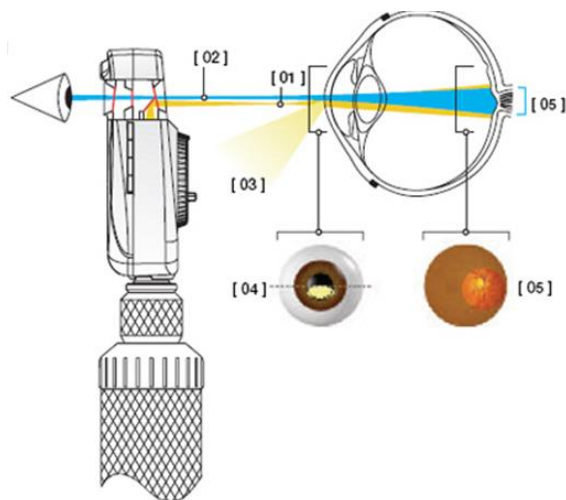


Figura 14: Ejemplo de un oftalmoscopio directo.

- 1) Haz de iluminación elíptica producida por el Sistema Óptico Asférico patentado por HEINE.
- 2) Haz de observación.
- 3) Reflejos de córnea e iris del paciente desviados.
- 4) El haz de iluminación elíptica entra por la mitad inferior de la córnea. El haz de iluminación se separa del haz de observación (Principio de Gullstrand).
- 5) Una vez que el haz de iluminación entra en la cámara anterior, diverge e ilumina un gran área de la retina.

Los rayos de luz que provienen de la retina salen del ojo del paciente paralelos entre sí. El cristalino y la córnea del paciente refractan los rayos de luz que salen de la retina y penetran en el ojo del examinador. Estos rayos se refractan en la córnea y el cristalino del examinador, hasta que se enfocan en la retina (Figura 15-A).

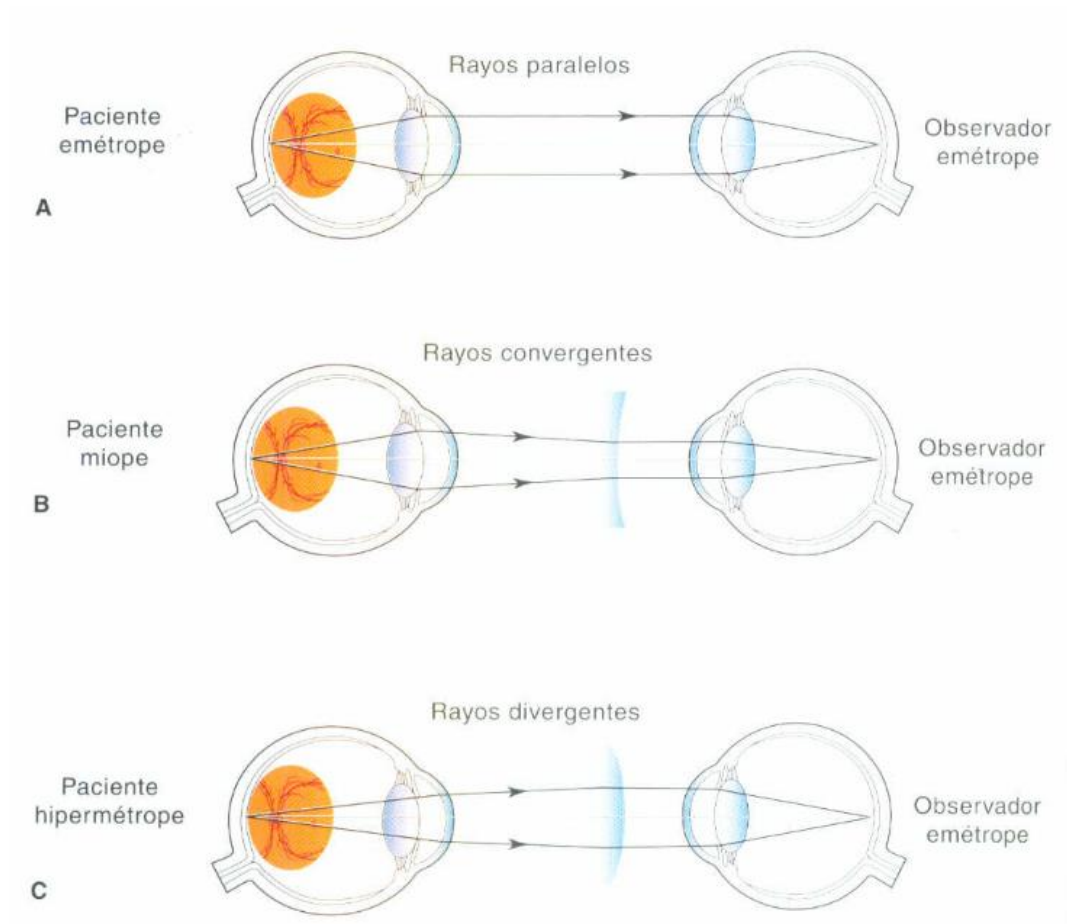


Figura 15. Sistema de observación de un oftalmoscopio directo. A) Paciente emétrope. B) Paciente miope. C) Paciente hipermetrope. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

Los defectos de refracción del paciente y del examinador se corrigen mediante la selección de una serie de lentes auxiliares del oftalmoscopio. Cuando un paciente es miope los rayos de luz que proceden de su retina siguen una trayectoria convergente, por lo que debe colocarse una lente negativa (cóncava) para que el examinador observe la imagen enfocada (Figura 15-B). Sin embargo, cuando el paciente es hipermetrope, los rayos salen divergentes y debe emplearse una lente positiva (convexa) para compensar el error de refracción (Figura 15-C).

Para poder observar el fondo de ojo se necesita que esté bien iluminado, normalmente mediante una lámpara de tungsteno o halógena. Las técnicas de iluminación

INTRODUCCIÓN

pueden ser diferentes, pero todas ellas requieren que la luz atraviese la pupila. Sin embargo, para que el reflejo de la córnea no sea un obstáculo, la trayectoria de la luz no puede ser exactamente coaxial a la línea de visión del observador. En la Figura 16 se detalla el sistema de iluminación de un oftalmoscopio directo cuando el sistema óptico contiene un espejo parcialmente reflectante (Figura 16 A), en primer lugar el espejo refleja la luz hacia el ojo del paciente (rayos naranjas), a continuación la luz reflejada por el fondo de ojo atraviesa el espejo y llega al observador (rayos azules). Otro sistema de iluminación consiste en situar un espejo totalmente reflectante con un orificio en el centro de éste, de esta forma el espejo refleja los rayos de luz hacia el ojo del paciente (rayos naranjas), mientras que el orificio deja pasar los rayos reflejados por el fondo de ojo (rayos azules) hacia el observador (Figura 16 B). Otra opción es que el observador se asome por encima del espejo totalmente reflectante (Figura 16 C).

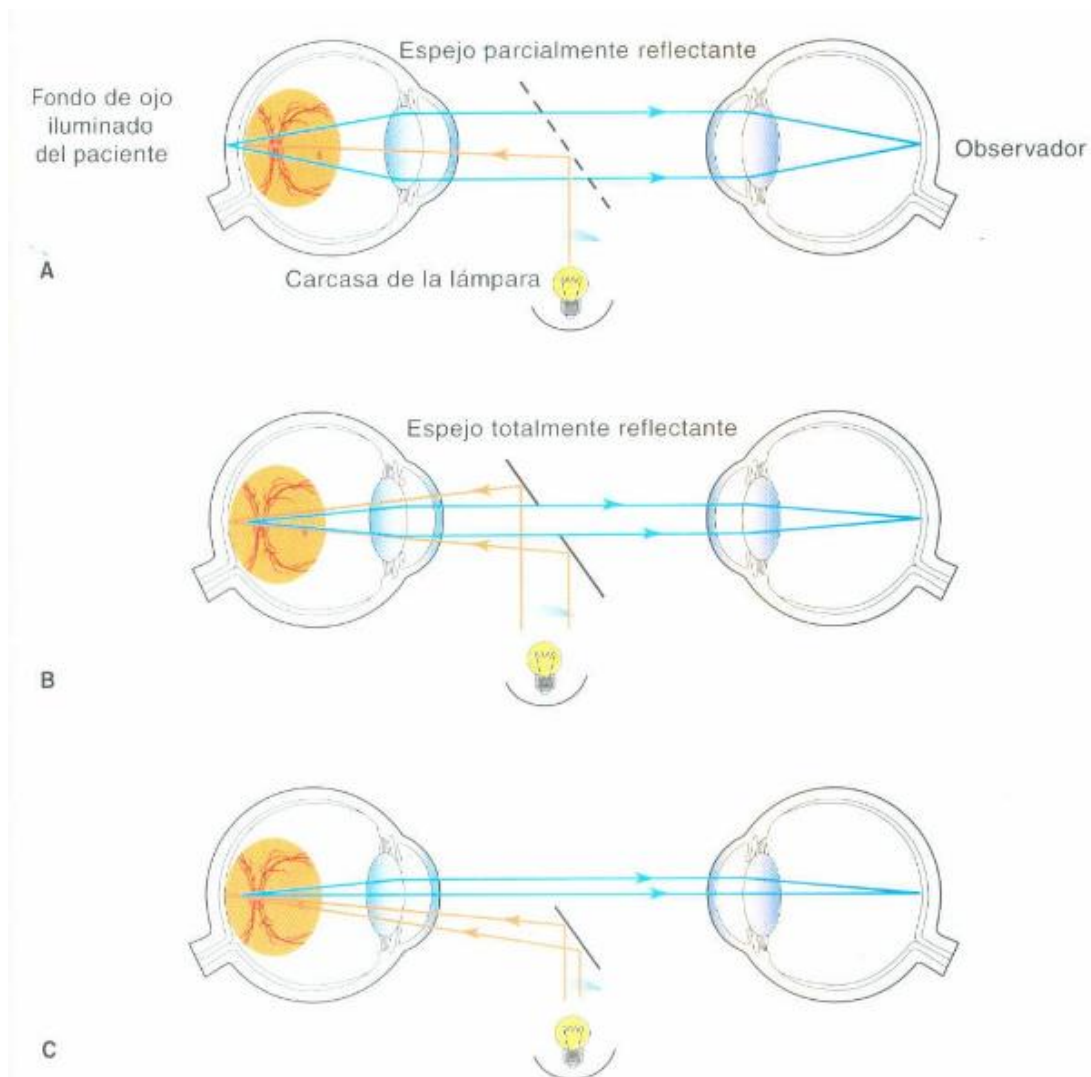


Figura 16. Sistema de iluminación de un oftalmoscopio directo. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

La imagen derecha es más fácil de interpretar que la imagen invertida. El inconveniente de esta técnica es la magnificación de la imagen que se puede compensar parcialmente con la rotación del oftalmoscopio.

1.2.2.2. Oftalmoscopio indirecto.

El oftalmoscopio binocular indirecto proporciona una imagen panorámica de la retina. La oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) se realiza con el oftalmoscopio binocular que, colocado en la cabeza del examinador, emite una fuente de luz que hace coincidir con el eje de mirada del paciente (Figura 17). Para obtener mayor iluminación y mayor campo visual se interpone una lente convexa entre +14 y +30 dioptrías (la más utilizada es la de +20) a unos 13 cm de distancia del ojo del paciente. La imagen invertida de fondo de ojo se ve con una magnificación de 2 a 6 aumentos.

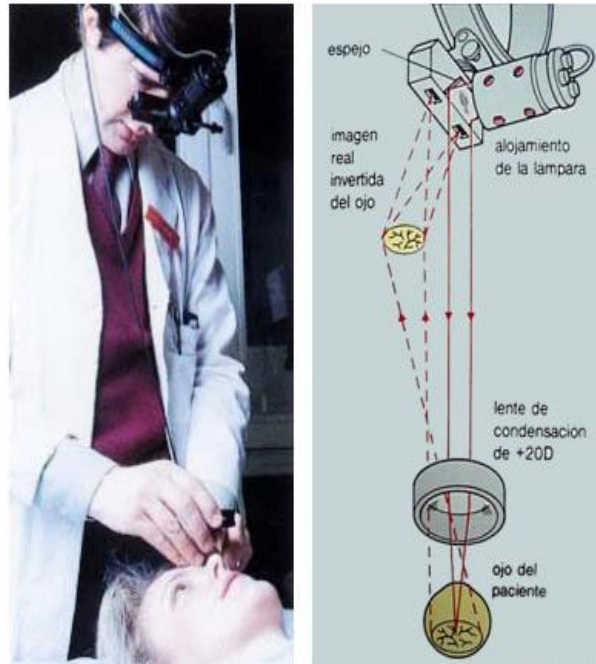


Figura 17. Observación de la retina con oftalmoscopio binocular indirecto y lente condensadora de +20D.

El principio óptico del oftalmoscopio es similar al del telescopio astronómico, por un lado la córnea y el cristalino del paciente actúan como objetivo del telescopio, mientras que la lente condensadora hace de ocular. A continuación, se describe paso a paso el proceso de formación de la imagen.

A) Óptica de la formación de la imagen de fondo de ojo.

A través de la pupila se ilumina el fondo de ojo con una fuente de luz intensa. El ojo del paciente refracta la imagen obtenida, por otro lado, una lente condensadora manual captura los haces de luz y crea una nueva imagen en su plano focal posterior (a unos 5 cm por detrás de ella) (Figura 18).

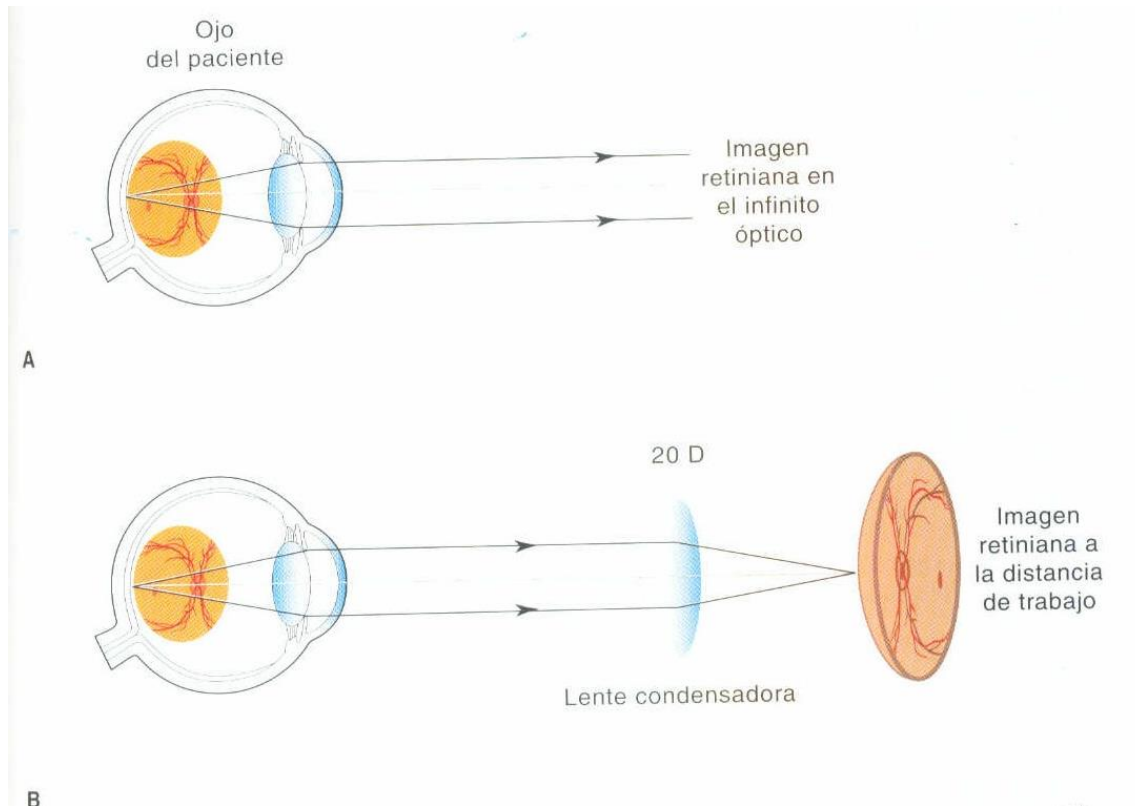


Figura 18. Oftalmoscopia indirecta. A) El cristalino y la córnea de un paciente emétrope forman la imagen de la retina en el infinito óptico. B) Para facilitar la observación, la lente condensadora de +20 D enfoca la luz a 5 cm. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

B) Imagen aérea.

La lente condensadora forma una imagen tridimensional, real e invertida. Es necesario que el error de refracción del observador esté corregido para poder enfocar la imagen del fondo de ojo del paciente (Figura 19).

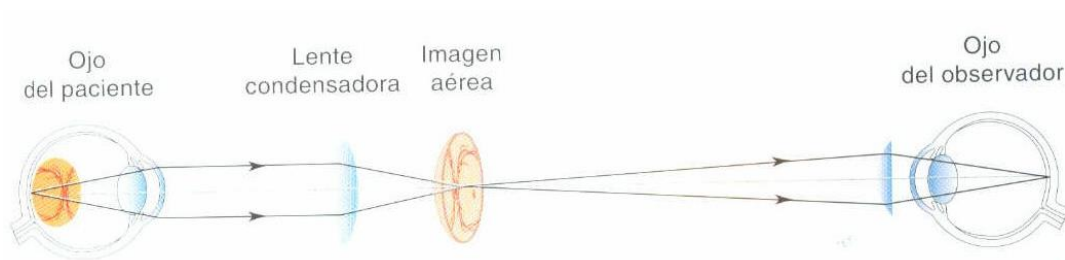


Figura 19. Imagen aérea. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

C) Conjugación de las pupilas.

Para que el observador reciba la máxima cantidad de luz del paciente las pupilas de ambos deben estar ópticamente conjugadas, es decir, la pupila del observador debe proyectarse sobre el paciente y viceversa.

D) Iluminación del fondo de ojo.

A través de la pupila del paciente, la lente condensadora proyecta una imagen de la fuente de iluminación. Para evitar reflejos, la trayectoria de la luz incidente no debe coincidir con la imagen del fondo de ojo reflejada (Figura 20).

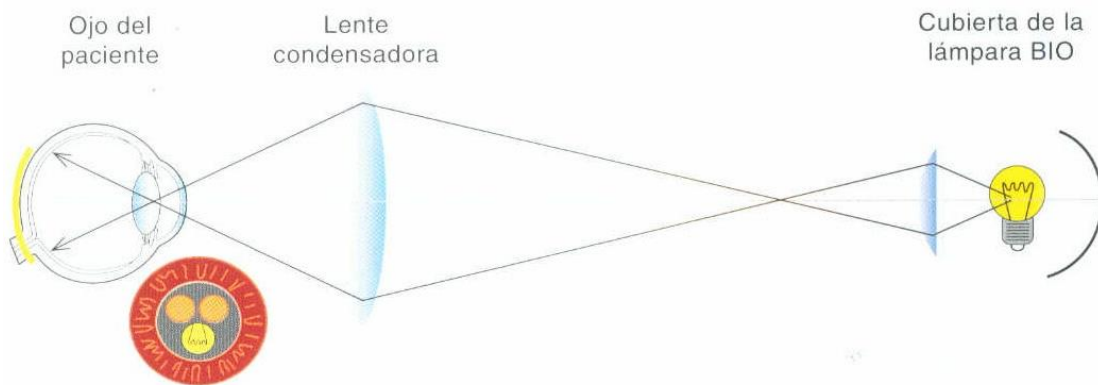


Figura 20. Fuente de iluminación oftalmoscopia indirecta. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology* (40).

E) Observación binocular.

Para poder observar la imagen tridimensional, se disminuye la distancia interpupilar del observador mediante espejos. De esta forma, las dos pupilas del observador reciben la imagen del fondo de ojo del paciente (Figura 21).

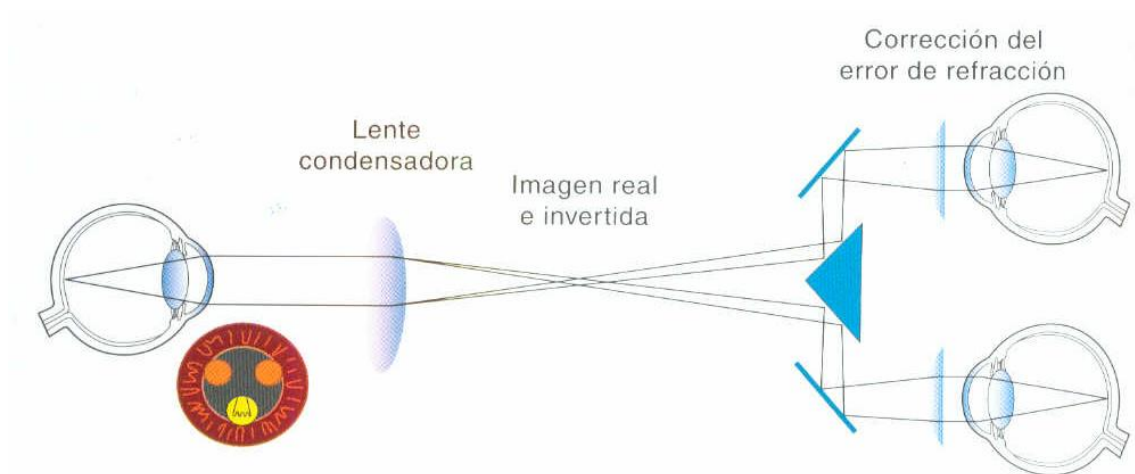


Figura 21. Observación binocular oftalmoscópica indirecta. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

En general, la oftalmoscopia binocular indirecta es una técnica de difícil aprendizaje debido a la interpretación de la imagen invertida. Por otro lado, es imprescindible dilatar la pupila al paciente por lo que la prueba produce fotofobia. Las principales ventajas son la percepción de relieve y un campo de exploración (se puede observar la ora serrata mediante indentación escleral).

1.2.2.3. Cámara fundoscópica tradicional.

Las técnicas de imagen se han incorporado a la oftalmología como herramientas de diagnóstico, con aplicaciones en clínica, docencia e investigación. Pero a diferencia del oftalmoscopio, los retinógrafos permiten obtener fotografías digitales en color del fondo de ojo que pueden reproducirse en papel, almacenarse en un sistema informático e incluso enviarse en soporte electrónico para que sean analizadas en un lugar diferente al que fueron realizadas. En la actualidad, la retinografía es una prueba sencilla, útil y segura; el único inconveniente es la necesidad de dilatar la pupila mediante gotas ciclopégicas para conseguir imágenes de calidad.

La imagen en color de fondo de ojo (retinografía) es la técnica básica para registrar las patologías del vítreo, retina, coroides y nervio óptico. Se define imagen de fondo de ojo como el proceso por el cual mediante luz reflejada se representa en 2D los tejidos semitransparentes de la retina tridimensional proyectados sobre el plano imagen (37).

La aparición de las primeras fotografías de fondo de ojo fueron realizadas en 1886 por Jackmman y Webster (41). Sin embargo, no fue hasta 1910, cuando Gullstrand inventó la

primera cámara de fondo de ojo, cuyo principio se utiliza en los retinógrafos actuales (37). El Principio de Gullstrand consiste en separar las trayectorias del haz de iluminación y el haz de observación para evitar el reflejo corneal y el velo (luz parásita).

En 1926 Carl Zeiss Company comercializó la primera cámara de fondo de ojo. El campo de este retinógrafo era de 20°, pocos años después el propio Carl Zeiss comercializó la cámara de 30° de campo que ha sido considerado como estándar en la fotografía de fondo de ojo. Los 30° eran suficientes para evaluar el polo posterior y el nervio óptico, su limitación era la retina periférica (42). Con la práctica clínica, las cámaras con 50° de campo reemplazaron las cámaras de menor campo (Figura 22). Actualmente, con el avance de las nuevas tecnologías se han desarrollado retinógrafos con campos mayores de 50°, pero hace falta un objetivo de contacto; se pueden encontrar en la bibliografía como cámaras de “campo amplio” (“wide-field”) o ángulo amplio” (“wide-angle”) (42).



Figura 22. Imagen tomada de Witmer 2013 (42) en el que se observa A) retinografía centrada en nervio óptico de 20° de campo. B) Retinografía de 30° de campo centrada en fóvea. C) Retinografía centrada en fóvea de 50° de campo.



Figura 23. Fotografía cámara funduscópica. Retinógrafo Topcon TRC-NW6S.

La cámara de fondo de ojo tradicional consiste en un microscopio compuesto monocular, que se desplaza hacia el ojo del paciente y cuenta con enfoque fino tipo zoom (Figura 23). El **principio óptico** de la cámara funduscópica es similar al del oftalmoscopio indirecto, excepto que la lente condensadora se encuentra fija y hace falta una segunda fuente de iluminación flash para la captura de la imagen (43).

INTRODUCCIÓN

El sistema consiste en una lente esférica (objetivo) que proyecta una imagen del fondo de ojo y el ocular que aumenta la imagen formada por el objetivo (Figura 24). Dispone de un sistema de iluminación y una cámara para el registro de las imágenes. La principal desventaja es que la resolución es menor que los oftalmoscopios tradicionales.

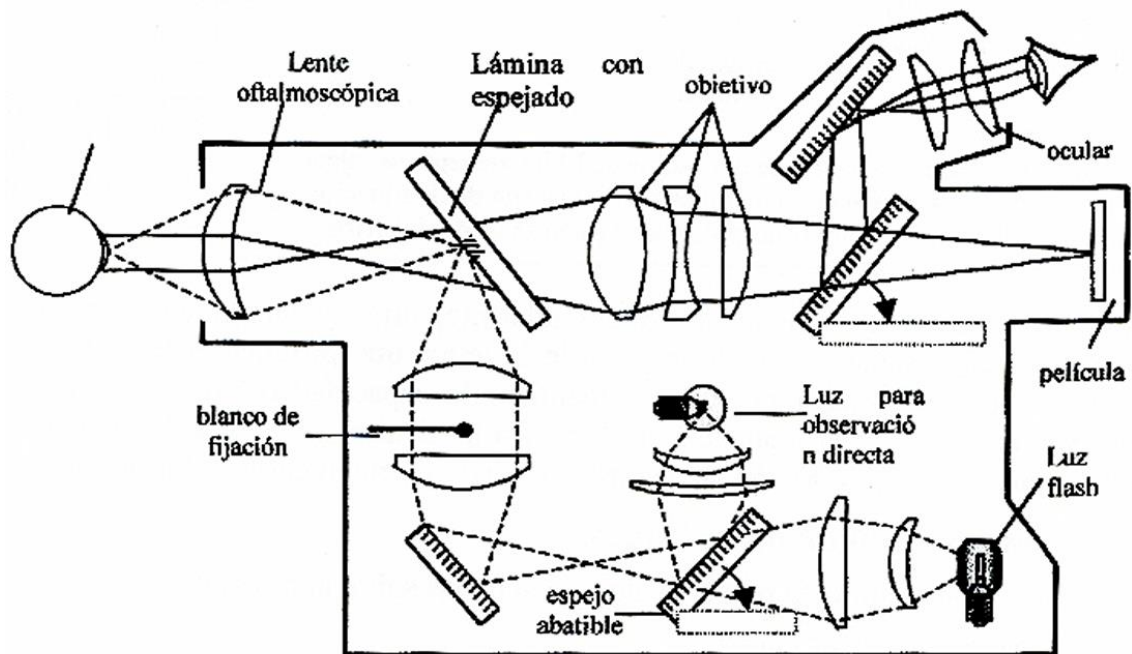


Figura 24. Esquema de cámara de fondo de ojo.

El sistema de iluminación consiste en dos fuentes de luz independientes: para que se pueda enfocar el fondo de ojo es necesaria una lámpara de incandescencia, mientras que para realizar la captura de la imagen es necesaria una lámpara de flash. La lámpara incandescente (para la observación) y la lámpara de flash (para la fotografía) están superpuestas con un separador de haces, de esta forma el flash y la luz de observación recorren el mismo camino. Un espejo perforado es proyectado por el objetivo en el plano de la pupila del paciente, el agujero central permite observar el fondo de ojo a la vez que controla la cantidad de luz de las dos fuentes que llega al paciente. La lente de relevo ayuda a dirigir la luz hacia el ojo del paciente (Figura 25). Las cámaras no midriáticas también utilizan dos fuentes de iluminación, luz visible para fotografiar la retina e infrarrojo (no contrae la pupila) para enfoque y alineamiento (43).

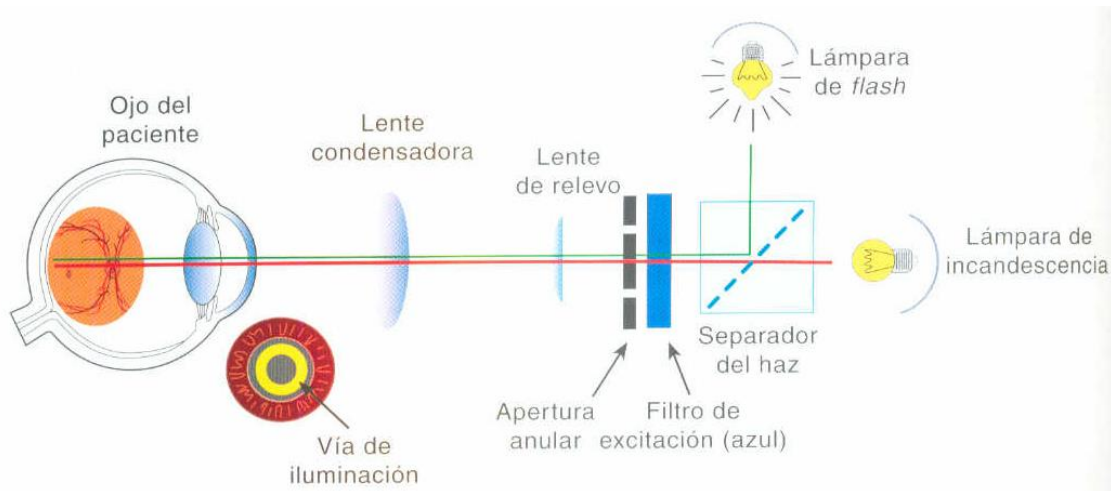


Figura 25. Sistema de iluminación de una cámara fundoscópica. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

El objetivo, formado por lentes esféricas que mejoran la calidad de la imagen, corresponde a la lente condensadora de un oftalmoscopio indirecto. El objetivo es el encargado de recoger los rayos de luz reflejados por el fondo de ojo y formar una imagen invertida (43).

El sistema de observación consiste en una cámara réflex de lente única de 35 mm o de una cámara digital. La lente de la cámara proyecta la imagen invertida, formada por la lente condensadora, hacia la película fotográfica o hacia un fotodetector (Figura 26). Para disminuir los reflejos de la córnea y el cristalino, los caminos ópticos de iluminación y observación deben atravesar zonas diferentes de la pupila del paciente (43).

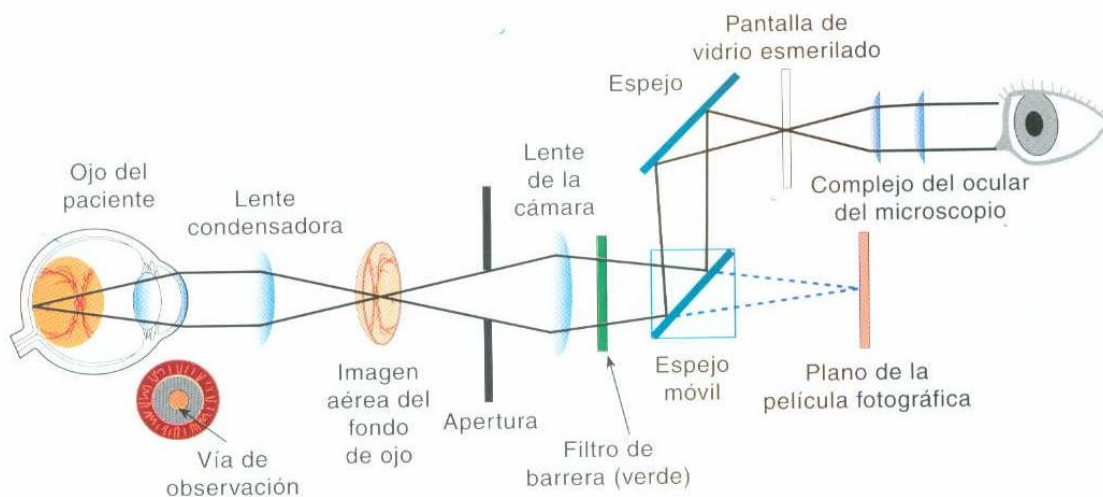


Figura 26. Sistema de observación de una cámara fundoscópica. Imagen tomada de *Óptica Clínica. American Academy of Ophthalmology (40)*.

INTRODUCCIÓN

Las cámaras fundoscópicas tienen un campo de iluminación mayor (30°) que los oftalmoscopios convencionales. Con las cámaras tradicionales se puede observar la retina periférica si el paciente colabora y la dilatación pupilar es buena. Para poder fotografiar distintas áreas de la retina periférica, el paciente tiene que mover el ojo en la dirección que le indique el examinador. Con varias imágenes combinadas tomadas con una lente de bajo campo, se puede realizar un montaje de la retina periférica (42). La selección del ángulo de visión depende de la patología a estudiar (44):

- Visión global del fondo de ojo (50°): se emplea en el análisis de la retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, oclusiones vasculares, desprendimiento de retina y grandes tumores coroideos.
- Visión de polo posterior ($30-35^\circ$): incluye el estudio de la papila, la mácula y las arcadas vasculares grandes.
- Visión de alta magnificación (20°): indicada en el estudio de la papila y para resaltar detalles maculares.

Desde la introducción de las cámaras de fondo con equipos digitales en 1987 (Topcon Imagenet), estos equipos han evolucionado con notables mejoras tanto en las cámaras como en los programas de almacenamiento (Imagenet, Visupac, EyeCap) (44). Constan de una cámara de fondo, un ordenador con sistema de captura y almacenamiento digital de imágenes (CD-ROM, MO, DVD). La introducción de los sistemas digitales en las cámaras de fondo facilita la obtención, el almacenamiento y la transmisión de las imágenes (Figura 27).

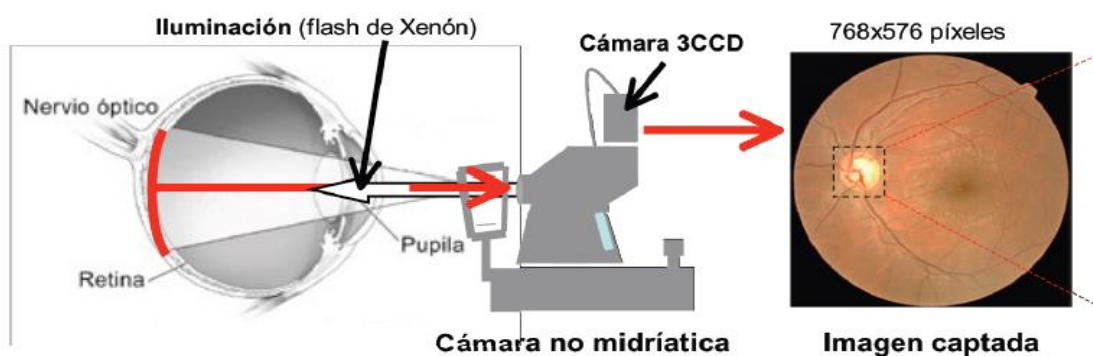


Figura 27. Fotografía con cámara de fondo de ojo. Imagen modificada de *Procesado de imagen digital en color: adquisición, análisis colorimétrico y realce*, tomada de Edison Valencia Díaz (Tesis Doctoral).

En la actualidad existen en el mercado gran variedad de equipos para la visualización de la retina. A continuación se destacan algunos de los más relevantes históricamente (42).

1.2.2.3.1. Pomerantzeff camera

En 1975 Pomerantzeff documentó el sistema basado en el empleo de una lente de contacto, el equipo requiere dilatación pupilar e iluminación transpupilar y transescleral. Este dispositivo separa la fuente de iluminación de la apertura de observación de la cámara. Se consigue una imagen de la retina de hasta 148°. Normalmente la calidad de las imágenes es buena, sin embargo se pueden obtener imágenes con baja resolución debido a la intensidad y posición de la fuente de iluminación. Posteriormente se han documentado el empleo de una lente de campo amplio para obtener imágenes de la retina periférica de más de 160°.

1.2.2.3.2. Panoret

Panoret-1000 (Figura 28) es una clásica cámara digital de mano desarrollada por Medibell Medical Vision Technologies (Haifa, Israel) y comercializada por CMT Medical Technologies, Inc. (Valley Stream, NY).



Figura 28. Fotografía cámara Panoret -1000.

Se obtiene un campo de visión de 100° con el empleo de una lente de contacto e iluminación transescleral por lo que, para la realización de la prueba, no es necesaria la dilatación pupilar. El retinógrafo está basado en el concepto de la cámara de Pomerantzeff de iluminación transescleral, sin embargo, con el equipo Panoret se pueden capturar las imágenes en formato digital.

La cámara es útil en pacientes con pupilas pequeñas y cataratas debido a la posición de la fuente de iluminación (se reduce el deslumbramiento). La desventaja principal es la dificultad en la captura de la imagen ya que con una mano se sujeta la cámara, con otra la fuente de iluminación y con el pie se captura la imagen. Además, la iluminación transescleral se ve disminuida en pacientes con úveas muy pigmentadas.

En general, con la cámara Panoret se obtienen imágenes de alta resolución en la mayoría de los pacientes. Los últimos estudios describen la captura de imágenes sin la necesidad de contacto ocular (45).

1.2.2.3.3. OPTOS (SLO SCANNING LASER OPHTHALMOSCOPE)

La cámara OPTOS se comercializó en el año 2000 (OPTOS PLC, Dunfermline, UK). Para crear imágenes digitales con una sola captura utiliza el principio basado en la oftalmoscopia confocal con láser de barrido (scanning laser ophthalmoscope, SLO). La óptica del sistema OPTOS utiliza un espejo elipsoide (dos puntos focales) para crear las imágenes de la retina periférica, el láser pasa por uno de los focos mientras que el segundo punto focal se localiza en el ojo del paciente. Con este diseño se obtienen ángulos de exploración de hasta 200°.



Figura 29. Fotografía cámara OPTOS

Las principales ventajas que incluye este sistema son que no son necesarias la dilatación pupilar y es un método de no contacto. Sin embargo, la interpretación del color es poco realista como consecuencia de las dos longitudes de onda que se utilizan y resolución de las imágenes es baja si las comparamos con los retinógrafos estándares.

1.3. RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ROP)

1.3.1. Definición

La Retinopatía del Prematuro (ROP) se define como una vitreorretinopatía fibro y vasoproliferativa periférica que acontece en los recién nacidos (RN) inmaduros, generalmente sometidos a oxigenoterapia, y de etiopatogenia actualmente desconocida (46, 47).

La prematuridad y la exposición al oxígeno impiden el desarrollo normal de los vasos que irrigan la retina. La alteración en el desarrollo de la vascularización retiniana lleva a la formación de neovasos, los cuales proliferan de forma desordenada dando como resultado neovascularización, hemorragia vítrea y modificación de la matriz vítrea con aumento de fibroblastos, los cuales se contraen y producen desprendimiento de la retina.

1.3.2. Referencia histórica

Repasando históricamente los primeros casos registrados se encuentra que la Retinopatía del Prematuro fue descrita por primera vez en 1942 por Theodore Terry (48). Este médico australiano designó la enfermedad como *fibroplasia retrolental (FRL)*, basándose en su impresión de que había una proliferación del sistema hialoide embrionario; sin embargo Owens y Owens (49) encontraron que el sistema hialoide era normal en el nacimiento y la FRL aparecía después del mismo. El primer caso fue documentado en 1940 por los doctores Stewart, Chandler y Verhoeff quienes posteriormente remitieron el niño al Dr. Terry (1). A medida que avanzaban los conocimientos de la enfermedad se adoptó generalmente el término de Retinopatía del Prematuro (ROP), el cual se emplea actualmente (50).

La primera epidemia de ROP tuvo lugar en la década de 1950 donde Patz relacionó el oxígeno complementario con la incidencia de ROP (51-53). A mediados de los años 50 y a consecuencia de los estudios realizados se restringió el uso del oxígeno en el cuidado neonatal. Con esta medida los casos de ROP descendieron abruptamente; sin embargo condujo a un aumento del número de muertes neonatales (54) provocado por el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (55) y en aquellos niños que sobrevivían aumentaba la incidencia de parálisis cerebral y de trastornos neurológicos (56, 57).

La segunda epidemia de ROP se produjo en la década de los 80 donde los avances en las nuevas tecnologías aumentaron la supervivencia de niños muy prematuros y de muy bajo peso (58, 59).

Actualmente el progreso en los cuidados neonatales consigue la supervivencia de lactantes con gestaciones extremadamente cortas. Son estos niños, con la mayor inmadurez de la vasculatura retiniana, quienes tienen el riesgo más alto de ROP (1, 60).

1.3.3. Incidencia

La incidencia de la enfermedad varía de unos países a otros (6, 61), dependiendo de los cuidados neonatales y de la disponibilidad de programas de cribado y tratamiento efectivos. En los países “altamente desarrollados” (denominados así los 30 primeros del ranking del Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas (UNDP), en base a su índice de Desarrollo Humano (HDI)) la ROP representa entre un 3 y un 11% de los casos de ceguera infantil. En los países “moderadamente desarrollados” (del puesto 31 al 100 del ranking) estas cifras ascienden hasta un 60%. En los países “pobrementemente desarrollados” (ranking >100), los datos son desconocidos (62), ya que las condiciones del nacimiento de neonatos prematuros no permiten su supervivencia el tiempo suficiente para desarrollar ROP (Tabla 4).

Tabla 4: Proporción de ceguera secundaria a ROP. Tomado de Gilbert et al, 2005 (62).

Country	UNDP Rank Based on HDI in 2002	Source of Data	N	% ROP
Highly developed: HDI ranking 1–30 ²				
Sweden ²⁰	2	Register	2048	4
United States ²¹	8	Blind school study; national	2553	13
Eire ²²	10	Multiple sources; national	172	11
Nordic countries ²³	1, 7, 13, 17	Register; national	2527	10
United Kingdom ²⁴	12	Surveillance; national	439*	3
Moderately developed: HDI ranking 31–100 ²				
Czech Republic ²⁵	32	Blind school study; national	229	41.9
Argentina ²⁶	34	Blind school study; 1 province	177	60.0
Hungary ²⁷	38	Blind school study; national	491	11
Chile ²⁸	43	Blind school study; national	267	17.6
Cuba ¹	52	Blind school study; 2 provinces	70	38.6
Bulgaria ¹	56	Blind school study; national	135	22.9
Malaysia ²⁹	59	Blind school study; national	332	6.0
Albania ¹	65	Blind school study; national	37	0.0
Romania ¹	69	Blind school study; national	103	2.0
Brazil ^{UPD}	72	Blind school study; 1 region	148	14.2
Colombia ^{UPD}	73	Blind school study; 2 regions	226	23.9
Thailand ¹	76	Blind school study; 2 regions	65	16.9
Kazakhstan ^{UPD}	78	Blind school study; national	45	4.4
Philippines ¹	83	Blind school study; 2 regions	179	8.4
Peru ^{UPD}	85	Blind school study; 4 cities	217	16
Paraguay ¹	89	Blind school study; national	36	33.3
China ³⁰	94	Blind school study; sample of schools	1131	1.9
Sri Lanka ³¹	96	Blind school study; national	226	0.0
Ecuador ^{UPD}	100	Blind school study; national	142	14.1
Poorly developed: HDI ranking 101 and above ²				
Uzbekistan ³²	107	Blind school study; national	506	0.0
Mongolia ³³	117	Blind school study; 19 regions	24	0.0
Guatemala ^{UPD}	121	Blind school study; national	73	4.1
India ^{34–36}	127	Blind school study; 10 states, Delhi	2360	0.2
Cambodia ^{UPD}	130	Blind school study; 1 city	24	0.0
South Africa ¹⁰	119	Blind school study; national	564	10.6†
Ghana/Togo/Benin ¹	131	Blind school study; national	284	0.0
Pakistan ^{UPD}	142	Blind school study; national	760	0.0
Uganda ^{UPD}	146	Blind school study; sample of schools	30	0.0
Kenya ^{UPD}	148	Blind school study; sample of schools	77	0.0
Nigeria ¹	151	Blind school study; 1 state	210	0.5
Eritrea ¹	156	Blind school study; national	61	0.0
Malawi ¹	165	Blind school study; national	137	0.0
Ethiopia ³⁷	170	Blind school study; sample of schools	295	0.0

UPD indicates unpublished data held in a database at the London School of Hygiene and Tropical Medicine.

* Incident cases of blindness.

† Blindness from ROP was found only in Asian and white children and not in African children.

1.3.4. Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la ROP es la inmadurez, determinada por la edad gestacional y el peso al nacer (menor de 1.500 g) (63). El segundo factor de riesgo es el suplemento de oxígeno, así como las concentraciones en las que se administra y el tiempo de la exposición (63). El oxígeno ha sido factor de riesgo para ROP desde 1950, pero no ha sido posible demostrar una directa correlación entre duración y concentración de oxígeno en ROP severa (13).

Tanto el oxígeno como la luz pueden aumentar la producción de radicales libres y causar daño en la retina. Actualmente existe controversia sobre los efectos de la iluminación en los recién nacidos pre-término. En 1985, Glass et al., (64) demostraron que los niños con peso menor de 1.000 g expuestos a luz más brillante desarrollaron más frecuentemente ROP que los expuestos a una luz más tenue. Por otro lado, los estudios de Robinson et al., suponen que la exposición de la luz en los prematuros puede ser mayor debido a la falta de reflejo de parpadeo (65) o a la incapacidad de la pupila para responder a la luz (66) de la misma forma que lo hace un ojo maduro.

Otros factores de riesgo son las transfusiones sanguíneas repetidas (67, 68), el síndrome de distrés respiratorio (69), ductos arterioso permeable (70), factores cerebrales (hemorragia periventricular), infecciones, administración de xantinas, hipoxia severa, hipercapnia o hipocapnia y episodios de hipoxemia.

1.3.5. Fisiopatología.

1.3.5.1. Desarrollo vascular de la retina

La vascularización de la retina se inicia antes de la semana 14 de gestación de una forma centrífuga, desde la papila óptica en el polo posterior hacia la periferia. La vascularización de la retina nasal se completa hacia la semana 32 de gestación y la temporal entre las semanas 37 y 40.

Se supone que dicha vascularización está regulada por al menos 2 factores: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que es secretado por los astrocitos de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia fisiológica de la vida intrauterina; por otro lado, el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), de origen exógeno, que se obtiene a partir de la placenta y el líquido amniótico. Este factor es independiente del oxígeno y

prevalece sobre la acción del factor VEGF; si los niveles de IGF están disminuidos, se produce un desarrollo anormal de los vasos de la retina, a pesar de que existan niveles normales de VEGF.

Los recientes estudios de Flynn y colaboradores (71) han demostrado que la vascularización de la retina se realiza en dos fases. La fase precoz (vasculogénesis), se inicia antes de la semana 14 de gestación y se completa en la semana 21. En esta fase, las células precursoras vasculares (VPC) de origen mesenquimal salen del nervio óptico y forman las cuatro arcadas vasculares principales en la retina posterior; este proceso es independiente de VEGF. La fase tardía (angiogénesis), es la responsable del aumento de la densidad de los capilares en el polo posterior y de la formación de vasos periféricos del plexo superficial y del plexo capilar profundo, así como de los capilares peripapilares radiales. En esta fase, los vasos brotan de los ya formados; es un proceso dependiente de VEGF.

1.3.5.2. Últimas tendencias en fisiopatología

En la actualidad se supone que la patogenia de la ROP se desarrolla en dos fases (72, 73). Durante la fase temprana la síntesis de VEGF decrece (63); cuando el niño nace de forma prematura se encuentra en un ambiente hiperóxico en comparación con las condiciones intrauterinas, acentuado en muchas ocasiones por el aporte extra de oxígeno. Por otro lado también disminuyen los factores de IGF dado que su aporte era exógeno desde la placenta y el líquido amniótico. Todos estos hechos provocan que se detenga la vascularización de la retina y algunos de los vasos ya formados se obstruyen. La fase I de la ROP suele durar hasta la semana 32-34 de edad postmenstrual, pasado este tiempo se inicia la fase II. Durante la segunda fase (angiogénesis), VEGF aumenta y estimula la neoformación de los vasos de la retina (63). Dado que maduran los distintos órganos del recién nacido (RN) y aumenta el metabolismo retiniano, se vuelve a una situación de hipoxia que estimula de nuevo la producción del VEGF; por otro lado, el niño es capaz de sintetizar el IGF. Todo ello provocará, o bien que se retome y se complete la vascularización de la retina de forma diferida pero normal; o por el contrario, que los factores angiogénicos actúen de forma incorrecta provocando una vascularización anómala (Figura 30).

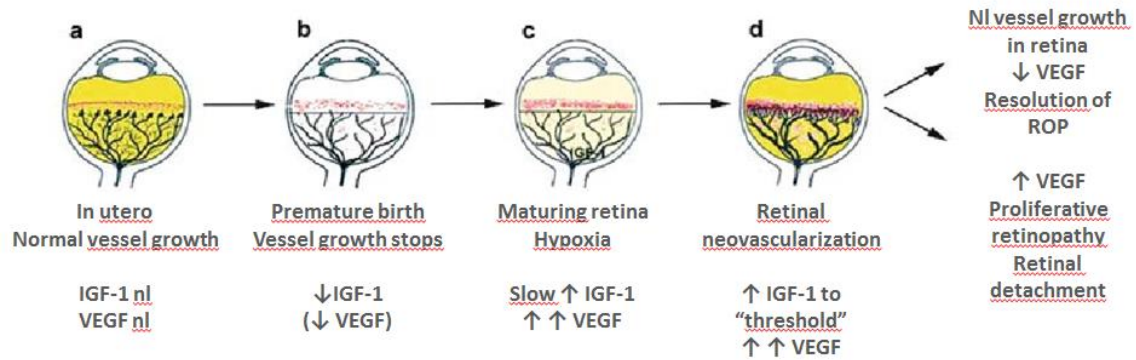


Figura 30: Principales factores de crecimiento que intervienen en la vascularización de la retina. Tomado y modificado de *Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology Genetics*. Editado por B. Lorenz y A.T. Moore.

1.3.6. Clasificación

En 1984, con el fin de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos, se publicó la primera Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP) (74). Esta clasificación fue revisada en 1987 donde se añadió el desprendimiento de retina (75).

La última revisión tuvo lugar en 2005, donde un grupo internacional de expertos en ROP modificaron alguno de los aspectos de la ICROP. Las novedades incluyen: 1) una forma más virulenta de retinopatía observada en los niños de menor peso al nacimiento (ROP agresiva posterior, AP-ROP), 2) la descripción de un nivel intermedio de la enfermedad plus (pre-plus) entre la vascularización normal del polo posterior y una enfermedad plus franca y 3) una herramienta clínica práctica para estimar la extensión de la zona I (76).

Basándonos en esta última clasificación, se describe la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro.

1.3.6.1. Localización

Para definir la localización se divide el fondo de ojo en 3 zonas concéntricas retinianas y centradas en papila. Cada zona se centra en la papila, en vez de en la mácula (Figura 31).

- **Zona I:** es un círculo cuyo radio es dos veces la distancia centro de la papila-centro de la mácula. Es la más interna.
- **Zona II:** centrado en papila abarca la zona entre el límite de la zona I y la ora serrata nasal.
- **Zona III:** comprende el creciente de retina temporal periférico a la zona II.

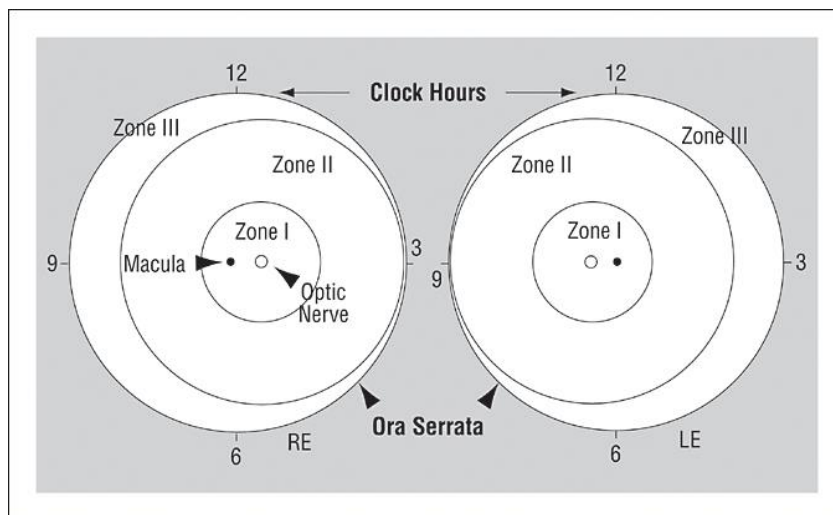


Figura 31: Esquema de la retina de ambos ojos que muestra los límites de las zonas y las horas de reloj usadas para describir la localización de ROP. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

En la exploración, la retina posterior, que está vascularizada, se ve rosada y brillante, mientras que la anterior (avascular) se ve grisácea y opaca. Entre ambas se encuentra la zona de transición.

1.3.6.2. Extensión

Como es habitual en oftalmología, la extensión de cada alteración se determina en horas de reloj, en sectores de 30° (cada sector horario equivale a 30° de circunferencia).

1.3.6.3. Estadios/grados.

Según la severidad de la afectación se reconocen 5 estadios/grados. En un mismo ojo pueden presentarse más de un estadio de ROP, como es lógico, el grado de afectación está determinado por la manifestación más grave.

1.3.6.3.1. Grado 1

Se caracteriza por una *línea de demarcación* que separa la retina avascular de la retina vascularizada. Corresponde al engrosamiento de la línea de vanguardia de la vascularización de la retina compuesta por células fusiformes que han sufrido hiperplasia. La línea es relativamente plana y tiene un aspecto blanquecino (Figura 32).

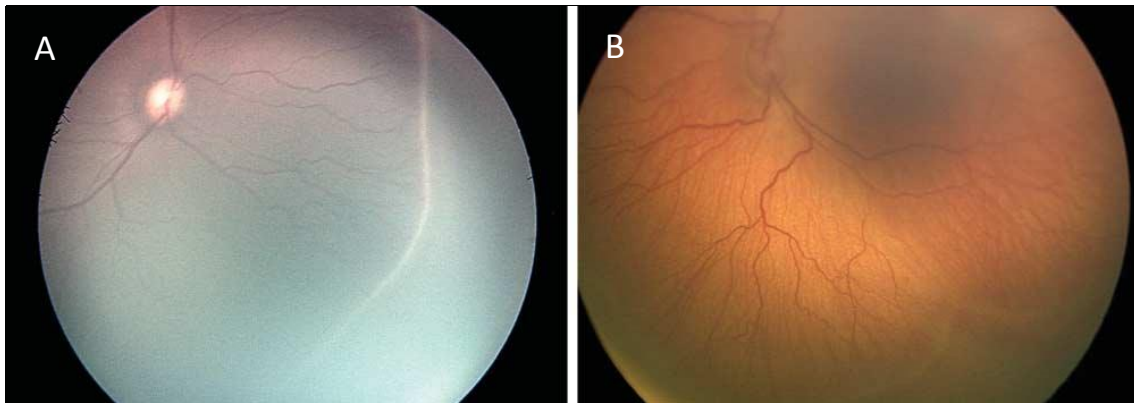


Figura 32. Imágenes ilustrativas de la línea de demarcación del estadio 1 (A y B). Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.3.2. Grado 2

Denominado *cresta monticular*, en este estadio se observa como la línea de demarcación se engrosa, adquiriendo altura y anchura y extendiéndose sobre el plano de la retina. El color de la cresta puede variar de blanco a rosa y los vasos pueden dejar el plano retiniano posterior a la cresta para adentrarse en ésta. Estos cambios se relacionan con un incremento de la hiperplasia característica del estadio 1, con proliferación de las células endoteliales y, en algunas ocasiones, formación de “shunts” arteriovenosos (Figura 33).

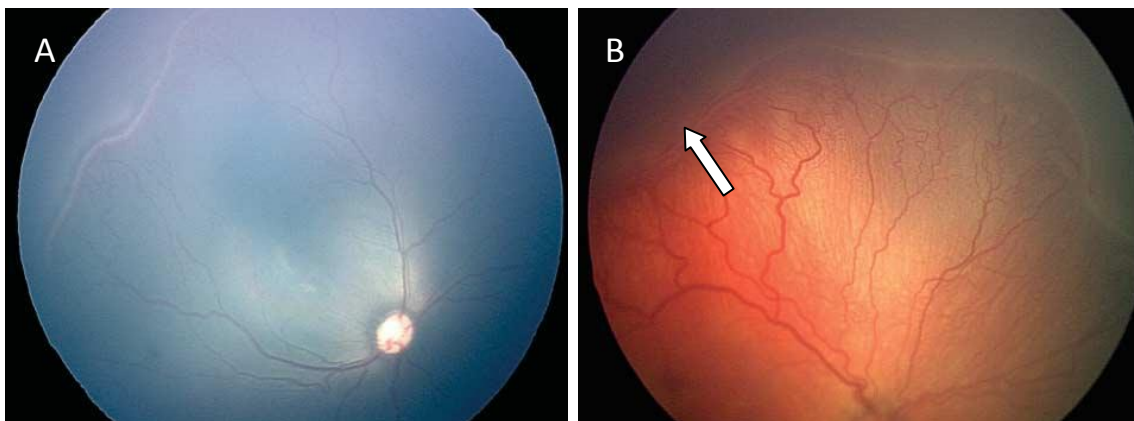


Figura 33. En la unión entre la retina vascularizada y la retina avascular se observa la cresta monticular. En la imagen derecha, se observa una pequeña zona de estadio 3 (marcado por la flecha). Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.3.3. Grado 3

La proliferación fibrovascular extrarretiniana o neovascularización se extiende desde el borde más posterior de la cresta (línea blanca) hacia el vítreo. La severidad de la lesión del estadio 3 puede subdividirse en leve, moderada o grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano que infiltra el vítreo (Figura 34).

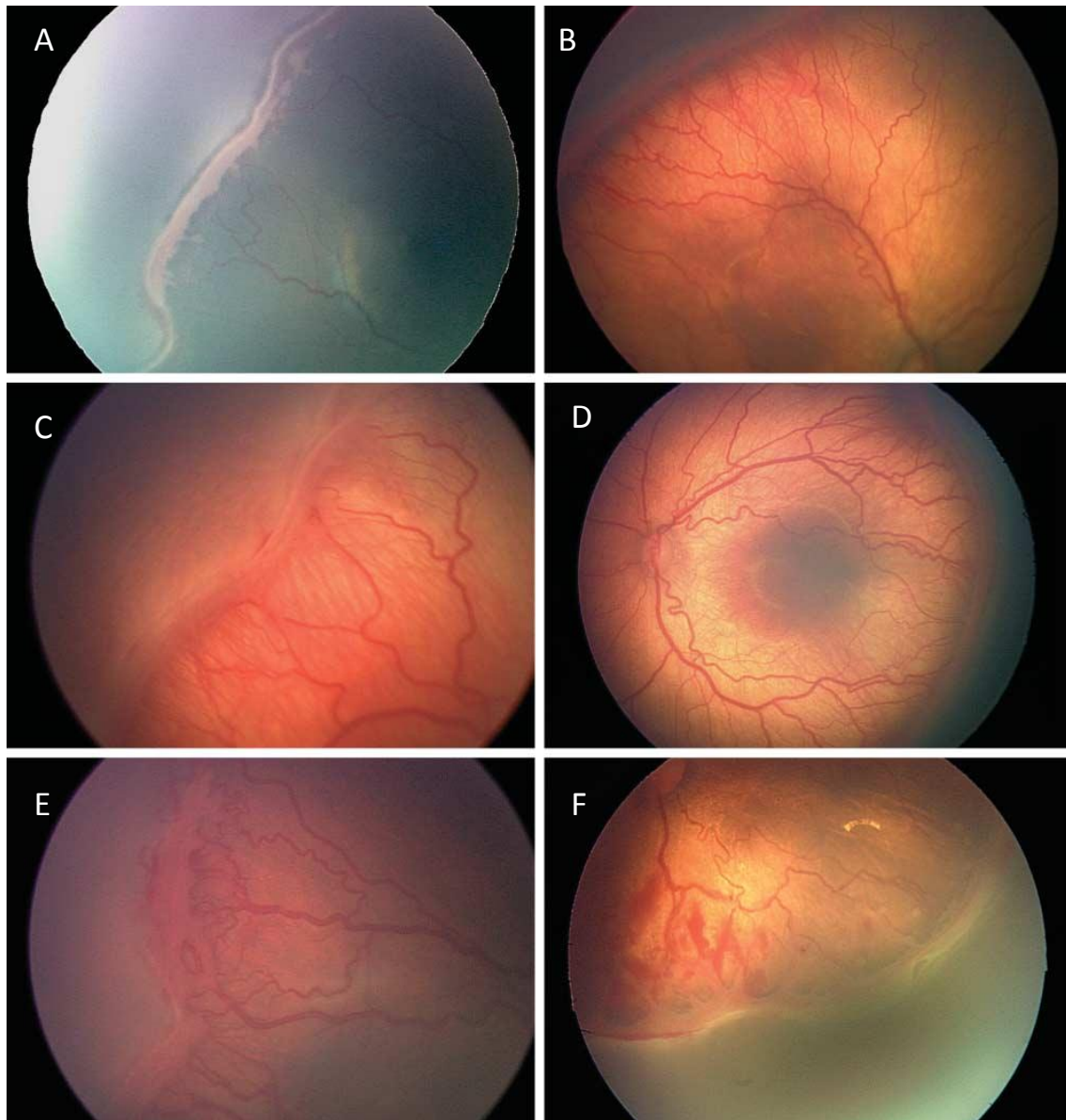


Figura 34. Imágenes de ROP grado 3. Las diferentes ilustraciones muestran la progresión de la ROP, desde grado 3 moderado (A) a grado 3 severo (F). A) Imagen de ROP 3 moderada. B) Imagen de grado 3 moderado con extensiones digitiformes posteriores a la cresta. En esta imagen se observa un aumento de la tortuosidad y dilatación de los vasos del polo posterior. C) Grado 3 moderado. D) Grado 3 moderado: infiltración del vítreo en la región posterior a la cresta por parte del tejido proliferativo extrarretiniano. Se observa tortuosidad y dilatación de los vasos del polo posterior, aunque es insuficiente para considerarse enfermedad plus. E) Grado 3 severo, con infiltración masiva de tejido neovascular alrededor de la cresta. F) Grado 3 severo con infiltración vítreo. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.3.4. Grado 4

Corresponde al desprendimiento de retina (DR) parcial. Se divide en grado 4A (extrafoveal) y grado 4B (foveal). Los DR del grado 4 son generalmente cóncavos y la mayoría están orientados circunferencialmente. La extensión de los DR depende del número de horas de reloj de tracción fibrovascular y su grado de contracción. Típicamente, los desprendimientos de retina comienzan a nivel del punto de anclaje del tejido fibrovascular a la retina vascularizada (Figura 35).



Figura 35. A) Imagen correspondiente a una ROP grado 4A, se observa un DR extrafoveal parcial. Destaca el estrechamiento de la arcada vascular temporal. B) Imagen correspondiente a un estadio 4B, se observa DR parcial con afectación macular. C) Imagen correspondiente a un estadio 4B, se observa un DR con desplazamiento temporal de los vasos y la mácula. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.3.5. Grado 5

Corresponde al desprendimiento de retina total. Estos DR son generalmente traccionales y pueden ocasionalmente ser exudativos. Se clasifica según su apertura en la zona anterior y posterior. La configuración más frecuente aquella en la que el embudo está abierto tanto anterior como posteriormente (Figura 36).

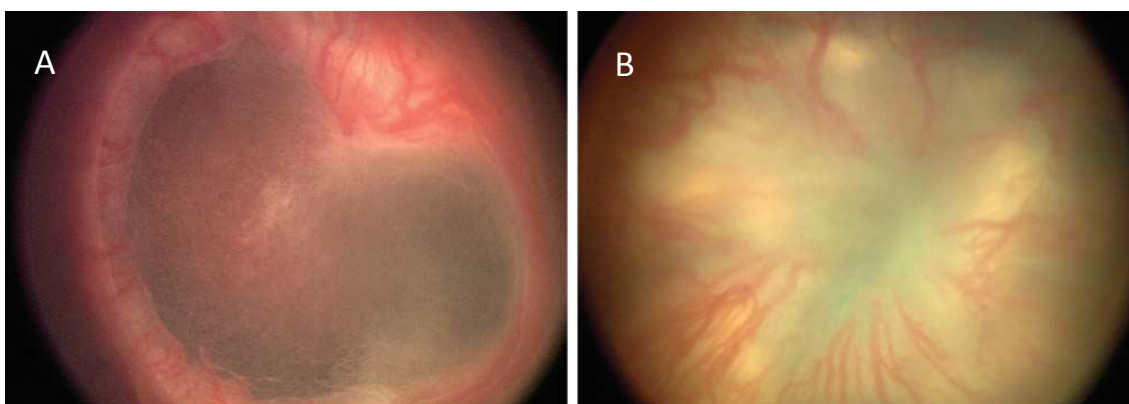


Figura 36. A) Imagen correspondiente a una ROP grado 5 en la que se observa un DR total con una configuración en embudo. B) Imagen correspondiente a un DR total en embudo abierto en la región anterior y estrechado posteriormente. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.3.6. Enfermedad de plus.

Es un grado aparte que puede combinarse con cualquiera de los otros e indica actividad de la enfermedad (confiere gravedad al cuadro). En este grado se observa una dilatación de las venas y tortuosidad de las arterias del polo posterior de la retina en, al menos, dos cuadrantes. En grados avanzados puede asociarse con ingurgitación vascular del iris, rigidez pupilar y opacidad vítrea (Figura 37).

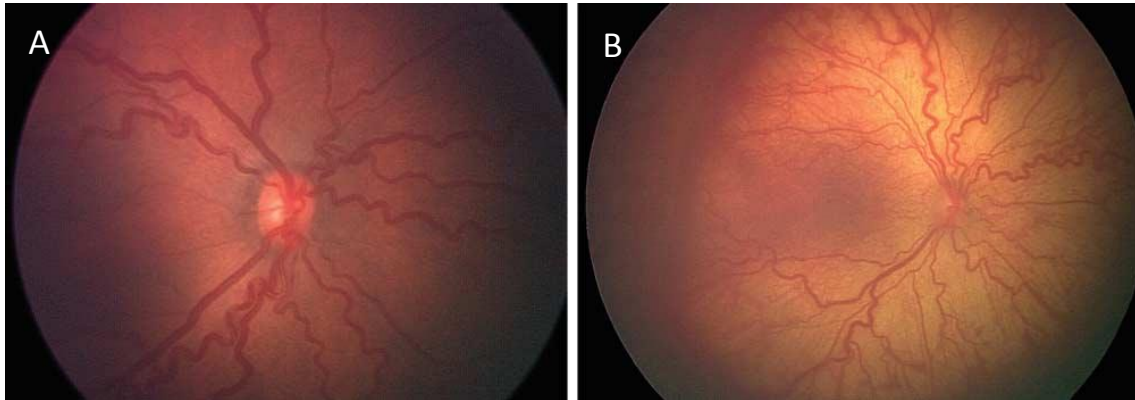


Figura 37. Ejemplos de enfermedad plus. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.3.7. Enfermedad pre-plus.

Se define como alteraciones vasculares del polo posterior que son insuficientes para el diagnóstico de enfermedad plus pero que muestran mayor tortuosidad arterial y mayor dilatación venosa de lo normal. Con el tiempo pueden progresar a una enfermedad plus franca (Figura 38).

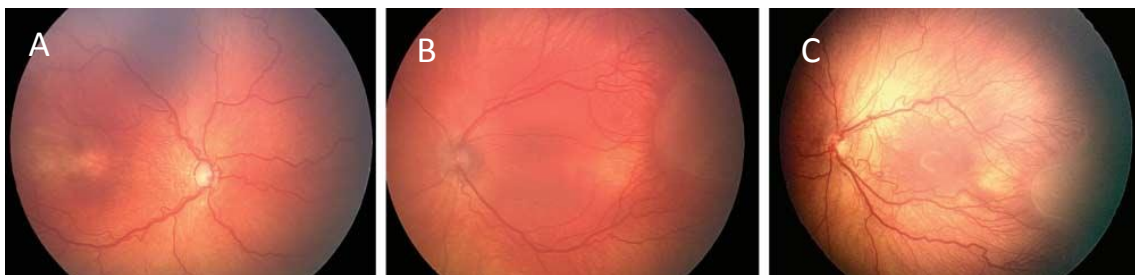


Figura 38. En las tres imágenes se aprecia mayor tortuosidad del polo posterior de la normal pero insuficiente para ser considerada enfermedad plus. En la imagen C, se observa en la zona temporal una ROP grado 2. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.6.4. ROP agresiva posterior (AP-ROP).

Referida previamente como “enfermedad Rush” o “ROP fulminante” se define como una infrecuente forma severa de ROP rápidamente progresiva que si no se trata, normalmente progresa a ROP estadio 5. Los signos característicos de este tipo de ROP son la localización posterior (zona I) y la presencia de enfermedad plus prominente. Precocemente en el desarrollo de la AP-ROP, aumenta de forma rápida la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior en los 4 cuadrantes. Se producen uniones vasculares retinianas no solo a nivel de la unión entre la retina vascular y avascular. A menudo es difícil distinguir arterias y venas debido a la dilatación y tortuosidad de los vasos retineanos. Pueden aparecer hemorragias a nivel de las uniones entre la retina vascularizada y la avascular. La AP-ROP se extiende típicamente de forma circular y se acompaña con frecuencia de vasos circulares (Figura 39).

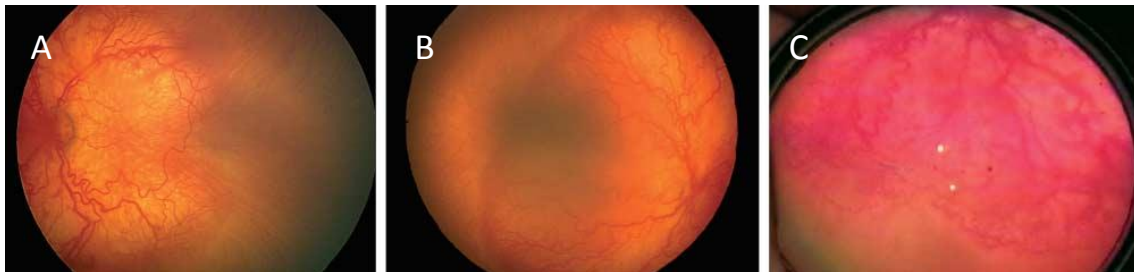


Figura 39. En la imagen A destaca la localización posterior con enfermedad plus prominente y una retinopatía proliferativa aparentemente moderada. En la imagen B se observa una enfermedad plus asociada a penachos neovasculares entre la retina vascularizada y avascular. La imagen C es otro ejemplo de AP-ROP en el que se destaca la presencia de un vaso circunferencial en el límite de la retina vascularizada. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.7. Regresión de la ROP.

La mayoría de los casos regresa espontáneamente mediante un proceso de involución o evolución de una fase vasoproliferativa a una fase fibrótica. Uno de los primeros signos de estabilización de la fase aguda de la ROP es el fracaso de la retinopatía en progresar al siguiente estadio. Algunos signos morfológicos caracterizan el establecimiento de la regresión o involución. El proceso de regresión ocurre a nivel de las uniones de la retina vascular y avascular ya que la vascularización avanza periféricamente. En exámenes seriados, la localización anteroposterior puede cambiar de zona I a zona II o de zona II a zona III. La cresta puede cambiar de color, de rosa asalmonado a blanco (Figura 40).

Las secuelas involutivas incluyen cambios vasculares, retinianos periféricos y posteriores. Durante el proceso de involución pueden aparecer alteraciones vasculares,

INTRODUCCIÓN

ramificaciones vasculares anormales y vasos telangiectásicos; se producen cambios pigmentarios; pueden apreciarse cambios circunferenciales a nivel de la interfase vitreoretiniana.

En general, cuanto más graves sean los cambios periféricos, más graves serán los cambios del polo posterior.

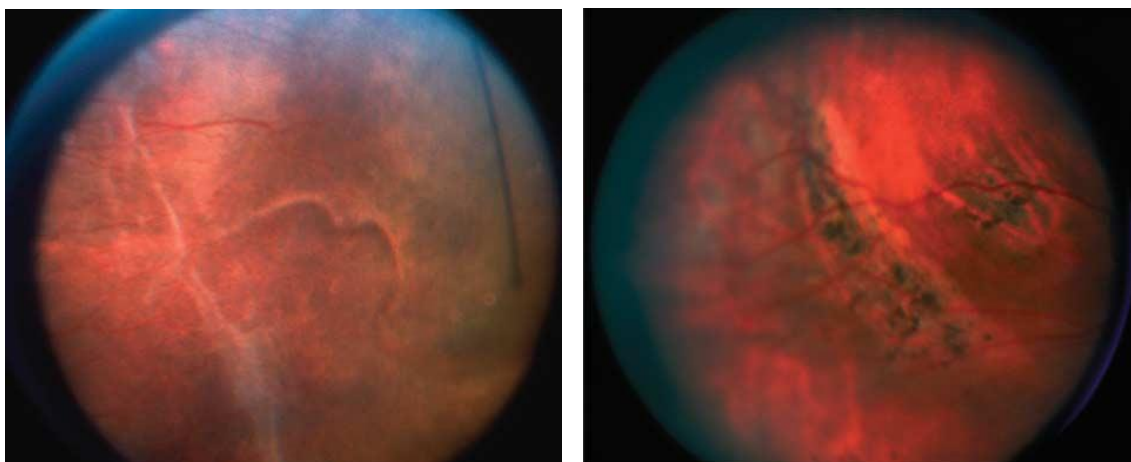


Figura 40. Imágenes correspondientes a secuelas involutivas de la ROP. En la imagen izquierda se observa escasez vascular retiniana periférica y un área de retina avascular con una regresión de la ROP. La imagen derecha muestra una formación anormal de los vasos en la periferia con arcadas vasculares y “shunts” arteriovenosos en la zona donde la retinopatía está regresando. Imagen tomada de *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited*.

1.3.8. Evolución ROP.

Como se ha comentado en el apartado de fisiopatología, la vascularización de la retina, se inicia en la semana 16 de gestación y se completa entre la semana 37-40. El desarrollo de la ROP va a depender tanto de factores intrínsecos de la enfermedad (grado de prematuridad, factores isquémicos prenatales,..) como de factores iatrogénicos (oxigenoterapia,..) En general, la ROP se desarrolla entre la semana 35 y 45 de edad gestacional. La mayor parte de los casos que presentan grados 1 y 2 regresan espontáneamente, en estos casos es necesario realizar exploraciones para comprobar que evolucionan favorablemente. Sin embargo, se estima que el 50% de los casos que presentan grado 3 plus evolucionarán a grados 4 y 5, en estos casos está indicado el tratamiento para destruir la retina avascular (2). Incluso sin tratamiento, en los casos en los que la ROP alcanza grado 3 plus, el 85% de los niños que desarrollan algún estadio de ROP completan su vascularización sin problemas, con una involución total de la enfermedad. Del 15% que progresa, el 85% responde positivamente al tratamiento con láser o crioterapia (12). Los grados 4 y 5 son susceptibles de tratamiento

quirúrgico (2). Por lo tanto, la ROP puede desarrollar ceguera en un porcentaje pequeño, pero significativo de niños.

1.3.9. Diagnóstico: programas de cribado.

Tal y como se especifica en las últimas recomendaciones establecidas por la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo (AAOPE) y la Academia Americana de Oftalmología (AAO), la finalidad de los programas de cribado es identificar a todos los prematuros que requieran tratamiento o un seguimiento oftalmológico de la ROP, explorando el mínimo número de niños. De esta forma, se optimizan los recursos y se evita el sufrimiento al niño y a los padres.

Las recomendaciones para la realización del cribado de la ROP difieren de unos países a otros. Las guías clínicas para el cribado se basan en la efectividad del tratamiento y en los resultados de los estudios coste-efectividad. A continuación se muestran como ejemplo las recomendaciones de EEUU y las recomendaciones españolas.

1.3.9.1. Recomendaciones en EEUU (años 1997, 2001, 2005 y 2013).

Desde el año 1997 hasta la actualidad, las recomendaciones para el los criterios de cribado de la ROP en EEUU han sido establecidas por la AAP, AAOPE, y AAO. Estas recomendaciones han sido revisadas posteriormente en tres ocasiones, publicadas en los años 2001, 2006 y 2013.

En la **revisión de 1997** (77) las recomendaciones se basaron en los resultados obtenidos en el estudio CRYO-ROP (78-80):

- A) Se recomienda el cribado ROP a todos los niños con peso al nacer ≤ 1.500 g, edad gestacional (EG) ≤ 28 semanas o niños con peso > 1.500 g. que tengan curso clínico inestable.
- B) La exploración de fondo de ojo la deberá realizar un oftalmólogo experto en prematuros.
- C) El examen oftalmológico deberá realizarse entre las semanas 4-6 de edad cronológica, o entre las semanas 31-33 de edad post-concepcional.
- D) Las valoraciones sucesivas serán determinadas en base al primer examen oftalmológico.

INTRODUCCIÓN

E) Los niños con ROP o inmadurez vascular en zona I se revisarán cada 1 ó 2 semanas hasta que la vascularización llegue a la zona III, o desaparezca el riesgo de alcanzar la condición de umbral (ROP estadio 3, zona I o II en 5 o más horas contiguas u 8 horas de reloj acumulativas con la presencia de enfermedad plus).

F) Los niños con enfermedad umbral deberían ser candidatos para terapia ablativa en las 72 horas posteriores al diagnóstico.

G) El neonatólogo responsable del prematuro debería remitir al oftalmólogo el niño que cumple criterios para el examen inicial. Si el niño es trasladado, el nuevo médico debe obtener la información de los exámenes oftalmológicos.

En la **revisión de 2001** (81) se realiza un protocolo de seguimiento en función de los hallazgos del primer examen de fondo de ojos.

A) Se deberá revisar semanalmente a los niños con ROP que puede evolucionar a ROP umbral.

1. Zona I: ROP inferior a umbral.

2. Zona II:

a) ROP grado 3 sin enfermedad plus.

b) ROP grado 2 con enfermedad plus.

c) ROP grado 3 con enfermedad plus que no alcanza la extensión suficiente para indicar el tratamiento ablativo.

B) Se deberá revisar cada 2 semanas los casos con ROP menos severa en zona II. Los casos sin ROP pero con vascularización incompleta en zona I deberían revisarse cada 1-2 semanas hasta que la vascularización retiniana alcance la zona III o hasta que se alcance la situación umbral.

C) Se deberá revisar cada 2-3 semanas los casos de vascularización incompleta en zona II sin presencia de ROP hasta que la vascularización alcance la zona III.

D) La vascularización de la retina incompleta sólo en zona III, generalmente maduran completamente; la ROP en zona III normalmente regresa sin consecuencias adversas. La vascularización normal en zona III es infrecuente en el examen inicial de prematuros por lo que deberá verificarse en 2-3 semanas.

Otros parámetros novedosos son la inclusión de la información a los padres, deben ser advertidos sobre las consecuencias de la ROP. Se incide en que los criterios exploración serán los establecidos por unidad de neonatología y oftalmología. Por último se aclara que en el caso de traslado del recién nacido pre-término (RNPT), el primer médico que se encarga del paciente es responsable de comunicar de forma verbal y escrita las exploraciones oftalmológicas necesarias así como la frecuencia de las mismas.

En las **recomendaciones** publicadas en el año **2006** (82) destaca la revisión de los criterios de cribado los nuevos protocolos sugeridos de seguimiento y tratamiento.

A. Criterios de cribado:

Se mantiene peso al nacimiento (≤ 1.500 g), pero se modifica la edad gestacional pasando a revisarse los RNPT con edad gestacional < 32 semanas (revisión 1997 ≤ 28 semanas). Añaden que para la exploración debería considerarse el empleo de sustancias “pacificadoras” (sacarosa oral).

B. Protocolo de seguimiento:

1. Valoración en 1 semana o menos:

- ROP estadio 1 ó 2 en zona I.
- ROP estadio 3 en zona II.

2. Valoración en 1-2 semanas:

- vascularización inmadura en zona I sin ROP.
- ROP estadio 2 en zona II.
- ROP en regresión en zona I.

3. Valoración en 2 semanas:

- ROP estadio 1 zona II.
- ROP en regresión en zona II.

4. Valoración en 2-3 semanas:

- vascularización inmadura en zona II sin ROP.
- ROP estadios 1 ó 2 en zona III.
- ROP en regresión en zona III.

C. Nuevos criterios de tratamiento:

Se establecen como nuevas indicaciones los criterios del estudio ETROP (*Early Treatment of Retinopathy of Prematurity* (83-85)) en los que se

aconseja el inicio del tratamiento cuando se observa cualquiera de los siguientes casos:

1. ROP zona I: cualquier estadio con enfermedad plus
2. ROP zona I: estadio 3 sin enfermedad plus
3. ROP zona II: estadios 2 ó 3 con enfermedad plus

En la **revisión de 2013** [34].se revisan las recomendaciones publicadas en el año 2006 (82) y se modifican los criterios de cribado y los protocolos sugeridos de seguimiento.

A. Criterios de cribado:

Se mantiene peso al nacimiento (≤ 1.500 g), pero se modifica la edad gestacional pasando a revisarse los RNPT con EG < 30 semanas. Se incluyen los niños con peso entre 1500-2000 g. o EG>30 semanas que, bajo criterio del neonatólogo, tengan curso clínico inestable.

B. Protocolo de seguimiento:

1. Valoración en 1 semana o menos:

- Vascularización inmadura en zona I (no ROP).
- La retina inmadura se extiende hasta la zona II posterior
- ROP estadio 1 ó 2 en zona I.
- ROP estadio 3 en zona II.
- Presencia o sospecha de ROP agresiva posterior.

2. Valoración en 1-2 semanas:

- Vascularización inmadura en zona II posterior.
- ROP estadio 2 en zona II.
- ROP en regresión en zona I.

3. Valoración en 2 semanas:

- ROP estadio 1 zona II.
- Vascularización inmadura en zona II (No ROP).
- ROP en regresión en zona II.

4. Valoración en 2-3 semanas:

- ROP estadios 1 ó 2 en zona III.
- ROP en regresión en zona III.

D. Nuevos criterios de tratamiento:

Se mantienen los criterios de tratamiento establecidos en la revisión del 2006.

1.3.9.2. Recomendaciones en España.

Hasta la **revisión** en el **2009** (86) no existía acuerdo en los criterios de cribado de retinopatía de la prematuridad (ROP) entre los diferentes hospitales españoles. En esta revisión las sociedades científicas españolas publicaron las recomendaciones específicas de prevención, cribado, tratamiento y seguimiento para la ROP en España.

Se revisaron las estrategias preventivas y las recomendaciones para el cribado y el tratamiento de la ROP basándose en las guías publicadas por la Academia Americana de Pediatría en el año 2006 y las recomendaciones editadas por el Royal College of Ophthalmologists (Reino Unido) en el año 2007. Los criterios de cribado establecidos son peso al nacer ≤ 1.500 g, edad gestacional ≤ 32 semanas y curso clínico neonatal inestable. Para la exploración de fondo de ojo, la oftalmoscopia indirecta es el método estándar y la laserterapia es el tratamiento recomendado.

Para mejorar la actuación y evitar errores es importante disponer de un protocolo de actuación común, por este motivo, en **2013** se publicó un **protocolo de cribado de la Retinopatía del Prematuro** (87), consensuado por la mayor parte de oftalmólogos españoles dedicados al tema. Este protocolo puede ser adaptado a cada centro Hospitalario.

- A. Criterios de cribado: se recomienda el cribado ROP a todos los niños con peso al nacer ≤ 1.500 g o edad gestacional ≤ 32 semanas. En niños con EG ≥ 32 semanas y PN entre 1.501-2.000 g. con aporte de oxígeno con un lapso > 72 horas o que tengan curso clínico inestable, considerado por el neonatólogo.
- B. Protocolo de seguimiento: el calendario recomendado para el momento de la primera exploración, basado en los estándares más consensuados, se presenta en la Tabla 5.

El protocolo de seguimiento es el establecido por las recomendaciones de EEUU en 2006, salvo el control cada 2-3 semanas que se realizará en los estadios 2 ó 3 en la zona III en vez de en los grados 1 ó 2.

Tabla 5: Calendario de revisión para la primera exploración. ^aEn estos casos es sólo una recomendación, ya que la ROP generalmente no aparece antes de la semana 30 de edad postmenstrual, sin embargo hay autores que encontraron formas “rush” a las 3 semanas de vida, aunque no precisaron tratamiento hasta la 6ª semana. Tabla modificada de Programa de cribado para la Retinopatía del Prematuro en España.

EG (semanas)	Edad de examen inicial (semanas)	
	Posmenstrual	Cronológica
22 ^a	30-31	8-9
23 ^a	30-31	7-8
24 ^a	30-31	6-7
25 ^a	30-31	5-6
26	30-31	4-5
27	31-32	4-5
28	31-32	4-5
29	33-34	4-5
30	34-35	4-5
31	35-36	4-5
32	36-37	4-5

- C. Nuevos criterios de tratamiento: se considera que debe realizarse el tratamiento en un máximo de 48-72h posteriores al diagnóstico cuando existe:
1. Enfermedad umbral: 5 h contiguas u 8 h totales de estadio 3 plus.
 2. Enfermedad preumbral tipo 1: ROP zona I, cualquier estadio con enfermedad plus; ROP zona I, estadio 3 sin enfermedad plus; ROP zona II, estadios 2 ó 3 con enfermedad plus.

El tratamiento de elección es la fotocoagulación con láser diodo. Sin embargo, el tratamiento con crioterapia puede estar indicado en fases avanzadas de la enfermedad. El uso de anti-factor de crecimiento endotelial (vascular endotelial growth factor, VEGF) está recomendado en casos especiales donde no se puede aplicar el láser o la ROP sigue progresando a pesar de haber sido previamente tratada con láser.

- D. Metodología del estudio: en este apartado se destaca que las exploraciones deben ser realizadas por oftalmólogos con experiencia en ROP para asegurar los cambios en la retina de la ROP. Se recomienda a cada centro tener al menos dos oftalmólogos con experiencia en el control de prematuros para cubrir periodos vacacionales y bajas laborales, ya que demoras de 3-4 semanas en el diagnóstico pueden tener graves consecuencias.

La exploración se realizará con oftalmoscopia indirecta y dilatación pupilar. El oftalmólogo debe anotar los resultados de la exploración en la historia clínica del paciente siguiendo la Clasificación Internacional de ROP. En la actualidad la fotografía digital no sustituye la exploración oftalmológica, sin embargo, para evitar controversias deberían capturarse fotografías digitales de fondo de ojo. Desde el punto de vista de protección legal, se recomienda disponer de fotografía digital de fondo de ojo en los casos que precisan tratamiento y en los casos de traslado a otros centros.

1.3.10. Exploración de fondo de ojo.

El ojo humano tiene unas características específicas propias que deben conocerse. Como ya se ha comentado, está formado por estructuras transparentes (córnea, cristalino) y opacas (esclera, iris, retina...) que exigen la utilización de técnicas de iluminación muy diferentes para cada estructura. La retina está totalmente protegida del mundo exterior, pero con técnicas actuales podemos analizarla detalladamente.

La evaluación de la retina periférica es esencial para el screening, diagnóstico y tratamiento de distintas patologías. Actualmente, la técnica de referencia para el control de la retina periférica es la oftalmoscopia indirecta; sin embargo los avances en las técnicas de imagen hacen que la documentación y evaluación de la retina periférica mediante el análisis de imágenes digitales sea un procedimiento más práctico (42). Por otro lado, apoyado en el progreso de las técnicas de imagen digital y las nuevas tecnologías de la comunicación nace la «Telemedicina», que literalmente significa «medicina a distancia». Con esta nueva tecnología se permite la obtención inmediata, el almacenamiento, la fácil manipulación y la facilidad de transmisión de las imágenes. Las principales aplicaciones de la Telemedicina son múltiples, entre ellas podemos destacar la realización del examen sin necesidad de transportar al paciente, el acceso a especialistas para pacientes que se encuentran en lugares remotos, la facilidad de la consulta entre expertos (88), la cooperación en investigación y la educación continuada a distancia, la mejora de la comunicación con el paciente así como desde el punto de vista de protección legal, colabora en evitar controversias (44).

1.3.10.1. Fiabilidad del diagnóstico.

El análisis de la validez de una prueba diagnóstica puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad (89). Generalmente, el resultado positivo se asocia con la presencia de enfermedad y los resultados negativos con la ausencia de la misma.

INTRODUCCIÓN

Normalmente, cuando se estudia una muestra de pacientes se clasifica a los sujetos en cuatro grupos según se muestra en la tabla (Tabla 6). En ella, se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el resultado de la prueba de referencia o “gold standard” (en columnas). El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo) (90).

Tabla 6: Relación entre el resultado de la prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de la enfermedad. Tabla tomada y modificada de Pruebas diagnósticas, Pita Fernández et al. (90).

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
Negativo	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)

La sensibilidad o “fracción de verdaderos positivos (FVP)” es la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga un resultado positivo, es decir, es la capacidad del test para detectar la enfermedad. Por otro lado, la especificidad o “fracción de verdaderos negativos (FVN)” es la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo, es decir, es la capacidad de test para detectar individuos sanos (90).

$$\text{Sensibilidad} = VP/(VP + FN); \quad \text{Especificidad} = VN/(VN + FP)$$

Lo ideal es trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, pero esto no siempre es posible. En general, las pruebas de screening deben tener alta sensibilidad para detectar a todos los enfermos. Una prueba muy sensible será adecuada en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad tiene resultados graves en el paciente y no produce serios problemas físicos, psicológicos o económicos en los falsos positivos. Sin embargo, el test también debe tener alta especificidad para evitar el máximo número de falsos positivos (90).

Por otro lado, la fiabilidad de la prueba diagnóstica informa sobre la reproducibilidad de resultados obtenidos por un procedimiento de medición; es el grado de estabilidad conseguido en los resultados cuando se repite una medición en condiciones idénticas (91). Se pueden evaluar diferentes tipos de fiabilidad, en la Fase 0 de nuestro proyecto evaluaremos:

- A. Fiabilidad interobservador: se refiere a la consistencia entre 2 observadores distintos cuando evalúan una misma medida en un mismo individuo.

B. Fiabilidad intraobservador: tiene como objetivo evaluar el grado de consistencia al efectuar la medición de un observador consigo mismo.

Para valorar el grado de acuerdo o desacuerdo entre los evaluadores se utiliza el índice kappa, para variables cualitativas nominales o el índice kappa ponderado, para variables cualitativas ordinales. El índice kappa ponderado se utiliza cuando hay más de 2 categorías de valoración con un orden jerárquico entre ellas, ya que no es lo mismo discrepar de 1 a 2 que de 1 a 3, o de leve a moderado que de leve a grave. El índice kappa ofrece una estimación del grado de acuerdo no debido al azar a partir de la proporción del acuerdo observado y la proporción del acuerdo esperado (91). El grado de concordancia, según los valores obtenidos del índice kappa, se presenta en la tabla 7.

Tabla 7: Interpretación de los valores del índice Kappa (K). Tabla tomada y modificada de Pruebas diagnósticas, Pita Fernández et al. (91).

VALOR KAPPA	GRADO DE CONCORDANCIA
0.81-1.00	Excelente
0.61-0.80	Bueno
0.41-0.60	Moderado
0.21-0.40	Ligero
<0.20	Malo

1.3.11 Tratamiento de la ROP.

El criterio internacionalmente aceptado para el tratamiento de ROP se definió en 1988 en el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP (92). En este estudio se acordaron las **indicaciones de tratamiento** cuando la ROP llega a “enfermedad umbral” que comprende la existencia de 5 sectores retinianos de 30° contiguos u 8 acumulativos con un grado 3 plus en la zona I o II. Una vez detectada la indicación, el tratamiento se lleva a cabo en las primeras 72 horas. Con este criterio existe un 50% de probabilidades de desencadenar un desprendimiento de retina, por este motivo, varios autores recomendaron un tratamiento “pre-umbral” (93, 94). En 2001, el estudio multicéntrico para el tratamiento precoz de la ROP, el ETROP (85), definió una ROP Tipo 1 (alto riesgo), en la que estaría indicado el tratamiento precoz (en las primeras 48 horas). En el estudio ETROP se describe ROP Tipo 1 como los grados 1, 2 y 3 con enfermedad de plus y grado 3 sin enfermedad de plus en la zona I o grados 2 y 3 con enfermedad de plus en la zona II. Es habitual encontrarse varios grados en el mismo ojo, y la

INTRODUCCIÓN

afectación de varias zonas, sin embargo se clasifica cada caso según el grado más alto y la zona más central afectada.

Actualmente, las indicaciones de tratamiento con Fotocoagulación en el Hospital Universitario La Paz de Madrid son las siguientes:

- ❖ Enfermedad “umbral” en zona II anterior.
- ❖ Enfermedad “pre-umbral”.
 - ROP “pre-umbral” en Zona I o II posterior definida como ROP tipo 1 en ETROP (cualquier grado con enfermedad de “plus” o grado 3 sin ella).
 - ROP “pre-umbral” en Zona II anterior definida como ROP tipo 1 en ETROP (Grados 2 y 3 + “plus”: cualquier extensión) en ojo único (anatómica y/o funcionalmente)
 - ROP “pre-umbral” en Zona II anterior definida como ROP tipo 1 en ETROP (Grados 2 y 3 + “plus”: cualquier extensión) en la que existan dudas acerca del seguimiento posterior del niño o exista petición paterna expresa.

1.3.11.1. Fotocoagulación

La finalidad del tratamiento de la ROP en los grados iniciales es prevenir el desprendimiento de retina (grados 4 y 5). El tratamiento consiste en la destrucción de la retina periférica inmadura responsable de los factores vaso y fibroproliferativos (95). Se consigue que la retina quede unida a la coroides por una cicatriz, de esta forma se aumenta la resistencia al desprendimiento de retina.



Figura 41: Posición del oftalmólogo experto en prematuros y del RNPT con ROP en el proceso de fotocoagulación. Hospital Universitario La Paz de la Comunidad de Madrid. Fotografías realizadas por Natalia Pastora.

Se utiliza un láser de diodo (semiconductores) de GaAlAs, el cual produce una radiación de 813-814 nm (infrarrojo). El sistema se une a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto. Para aplicar el tratamiento se emplean lentes convergentes (la más utilizada es la de +28 dioptrías) y se utilizan depresores esclerales para la visualización de la retina periférica (Figura 42). Para la realización del tratamiento es necesaria la familiarización con la oftalmoscopia indirecta.



Figura 42. Imagen de los impactos con láser de diodo a través de la lente condensadora. Imagen tomada de *Actualización de Cirugía Pediátrica Oftálmica. Retinopatía del Prematuro*. Jesús Peralta Calvo, José Abelairas Gómez, José M.ª Fernández Guardiola, Ernesto Sánchez Jacob.

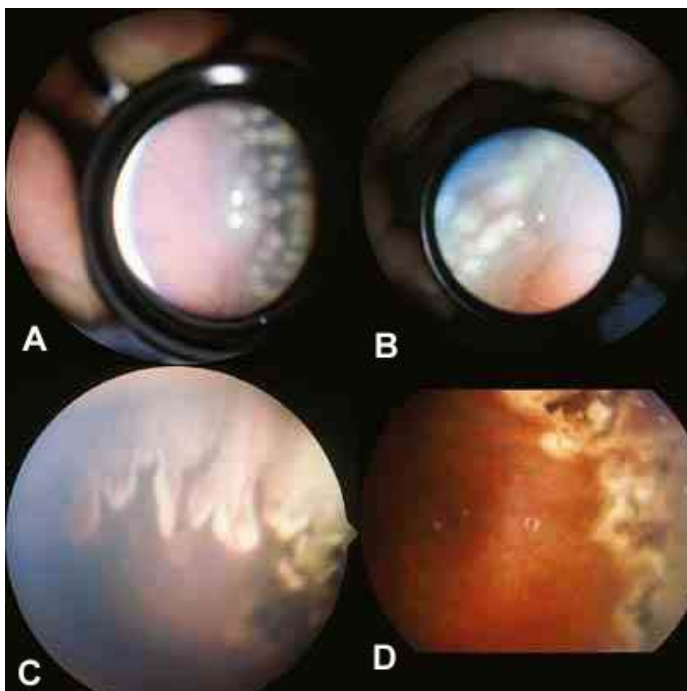


Figura 43. Fotocoagulación con láser diodo: a y b) Impactos recientes; c y d) Cicatrices pasado el mes de evolución. Imagen tomada de *Actualización de Cirugía Pediátrica Oftálmica. Retinopatía del Prematuro*. Jesús Peralta Calvo, José Abelairas Gómez, José M.ª Fernández Guardiola, Ernesto Sánchez Jacob.

Para programar el láser se comienza por 300mW de potencia y 300 ms. Si durante el procedimiento no se observa una quemadura blanco-cremosa en la retina avascular se incrementa la potencia (Figura 43). Esta situación se da en los casos donde los medios están turbios o el fondo está hipopigmentado. Se fotocoagula toda la retina avascular (impactos de láser separados por medio impacto) salvo si la retinopatía afecta a la zona I, en este caso se evita la zona yuxtamacular por riesgo de la extensión de la cicatriz a la fóvea.

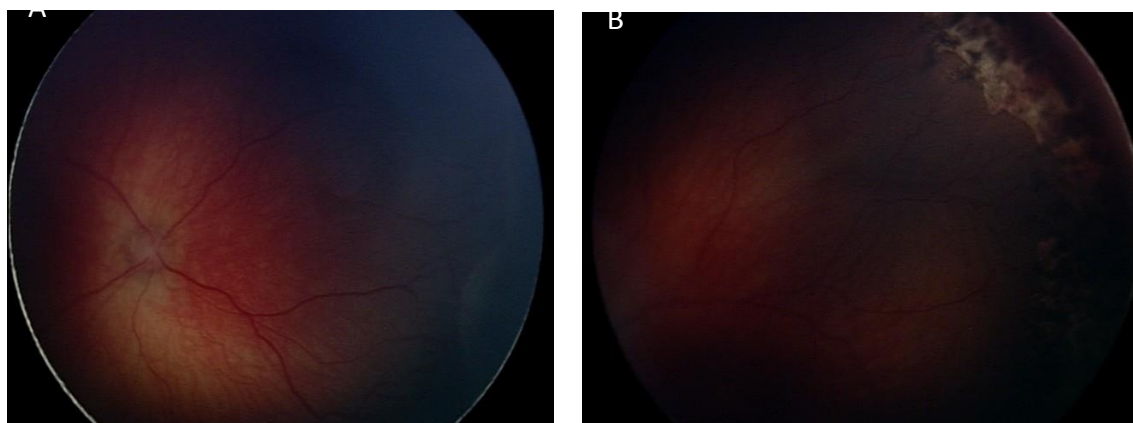


Figura 44: Imagen real de RNPT con ROP Grado 2 Zona II No plus antes y después del tratamiento. La imagen de la derecha es la revisión a las dos semanas después de recibir el tratamiento. La fotocoagulación del RNPT ha sido un éxito y el paciente recibe el alta oftalmológica.

1.3.11.2. Crioterapia

La crioterapia es una técnica en desuso que consiste en la destrucción de la retina avascular. Las múltiples ventajas de la fotocoagulación con láser de diodo han hecho que esta técnica prácticamente no se utilice. Las complicaciones de la fotocoagulación son muy infrecuentes y parece inducir menos miopía (96), además al ser un sistema portátil que puede adaptarse al oftalmoscopio binocular indirecto facilita su aplicación.

Por estos motivos la crioterapia sólo se utiliza en casos extremos: cuando se diagnostica enfermedad “umbral” en zona II anterior y el láser no está disponible, no es viable el traslado del RNPT al centro de referencia o los medios oculares están tan turbios que impiden la visión del “spot” del láser. También está indicado el tratamiento con crioterapia en los casos fotocoagulados que no se consigue que la retinopatía regrese a su estado inicial.

1.3.11.3. Anti-factor de crecimiento vascular endotelial

El uso de anti- factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) está justificado en la ROP ya que se ha demostrado como el VEGF interviene directamente en la patogenia de la enfermedad. Los anti-VEGF han demostrado su eficacia en patología oftalmológica con neovascularizaciones de adultos con una base fisiopatológica similar (DMAE con proliferación neovascular, trombosis venosas retinianas isquémicas,etc.).

El uso de anti-factor de crecimiento endotelial (vascular endotelial growth factor) está recomendado cuando la ROP ha sido previamente tratada con láser y hay riesgo de progresión, en los casos en los que no se puede realizar el tratamiento con láser (mala midriasis, opacidad en los medios oculares,...) o en los casos en los que la ROP precisa vitrectomía.

Se han aprobado varios agentes anti-VEGF (pegaptanib [Macugen®, Pfizer], bloqueador parcial de VEGF; ranibizumab [Lucentis®, Novartis], bloqueador total con fracción de anticuerpo monoclonal, y bevacizumab [Avastin, Roche], bloqueador total con anticuerpo monoclonal completo), sin embargo el bevacizumab es el que más se ha utilizado en prematuros y del que se tiene más experiencia. Para realizar el tratamiento con anti-VEGF se debe obtener consentimiento especial y apoyo bibliográfico para su utilización; en la actualidad existen publicaciones en animales de experimentación, publicaciones de casos aislados y ensayos clínicos en marcha para su uso en prematuros. La dosis puede variar entre 0,65-0,70 mg en 0,03 ml [70].

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GENERAL

Identificar al profesional sanitario experto en visión mejor cualificado para el control de la Retinopatía de Prematuro mediante el análisis de retinografías utilizando el servicio de Telemedicina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 Registrar las imágenes de fondo de ojo en recién nacidos pre-término con riesgo de padecer enfermedad de Retinopatía del Prematuro (ROP) mediante la cámara de campo amplio RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

2 Realizar un estudio inicial con distintos tipos de evaluadores oftalmólogos para detectar la presencia de la enfermedad ROP y conocer la capacidad de los evaluadores para remitir al oftalmólogo especialista en ROP utilizando retinografías enviadas por Telemedicina.

3 Comparar el diagnóstico de enfermedad ROP realizado por el grupo de oftalmólogos evaluadores con el resultado obtenido mediante oftalmoscopia indirecta realizada por el experto en ROP, considerado como "gold standard".

4 Comparar los resultados de los evaluadores oftalmólogos para *Remitir* al especialista en ROP con el diagnóstico emitido, mediante oftalmoscopia indirecta, por el propio experto en ROP ("gold standard").

5 Constituir tres grupos de diferentes profesionales en visión: oftalmólogos, optometristas expertos en visión y oftalmólogos expertos en ROP para analizar retinografías de niños prematuros que, mediante oftalmoscopia indirecta, han sido diagnosticados previamente de ROP.

6 Evaluar el diagnostico emitido a partir de las retinografías por los tres grupos de profesionales de la visión respecto a la ausencia y presencia de ROP, grado, zona y enfermedad de plus. Comparar sus resultados con el diagnóstico obtenido mediante oftalmoscopia indirecta realizada por el experto en ROP ("gold standard").

OBJETIVOS

7 Comparar la capacidad de los grupos de evaluadores para diferenciar el tipo de ROP y la necesidad de remitir al oftalmólogo especialista en ROP.

8 Comparar los resultados de los tres grupos de evaluadores con el diagnóstico obtenido mediante oftalmoscopia indirecta realizada por el experto en ROP ("gold standard").

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

El profesional sanitario experto en visión mejor cualificado para el control óptimo mediante registros retinográficos transferidos por Telemedicina es exclusivamente el médico oftalmólogo experto en Retinopatía del Prematuro.

MUESTRA, MATERIAL Y MÉTODOS

4. MUESTRA, MATERIAL Y MÉTODO

4.1. MUESTRAS

4.1.1. Muestra Fase 0: Estudio inicial.

La Fase 0 consiste en la evaluación de los registros, recogidos con la cámara de campo amplio RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.), por parte de distintos oftalmólogos que formaron parte del estudio.

Para realizar esta fase inicial se capturaron 28 carpetas con retinografías de 14 recién nacidos pre-término con riesgo de padecer ROP ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Para clarificar el resto de este apartado, se denomina carpeta al conjunto de imágenes de un mismo ojo y una misma sesión.

Los criterios de inclusión seguidos fueron los establecidos en el protocolo de la UCIN que incluye todos los niños con edades gestacionales menores de 31 semanas, menos de 34 semanas (entre 31 y 33) con curso clínico inestable o peso inferior a 1250 gr. Se excluyen del estudio los recién nacidos prematuros que, bajo criterio del neonatólogo, tienen curso clínico inestable.

Las imágenes recogidas por el instrumento de registro RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.,) se envían vía telemática al Centro de Evaluación. Para identificar las carpetas con las retinografías de cada uno de los prematuros se utiliza un código que se compone de 4 dígitos: 01/D/A (RNPT/Ojo/Sesión). El primer dígito corresponde al número de prematuro, a cada RNPT se le asignó un número al azar; el segundo dígito es el ojo analizado (D=derecho, I=izquierdo) y el último dígito describe la sesión en la que se exploró al prematuro (A= primera sesión, B=segunda sesión, C= tercera sesión). Por ejemplo:

Código 01DA

Corresponde a la imagen del ojo derecho (D) del niño 01 y de la primera sesión (A).

Para la correcta clasificación de los datos el código de las carpetas se expone en un documento de Excel, junto con el diagnóstico previo que el oftalmólogo pediátrico experto en ROP obtuvo con oftalmoscopia indirecta (OBI). La tabla se compone de 8 columnas que

describen el contenido de cada una de las 28 carpetas originales (Tabla 8). La primera columna (ID) es el orden de las carpetas, la segunda es el código comentado en el párrafo anterior, la tercera columna describe la presencia o ausencia de ROP en las retinografías de cada carpeta, según el diagnóstico con OBI realizado por un oftalmólogo pediátrico experto en ROP; la cuarta columna del documento clasifica (según el diagnóstico con OBI) el Tipo de retinopatía utilizando un sistema de cuatro niveles siguiendo las indicaciones del estudio de Myung et al. (97) :

- 1) ROP Tipo 1: zona I, cualquier grado con enfermedad de plus o grado 3 sin enfermedad de plus; zona II, grados 2 o 3 con enfermedad de plus.
- 2) ROP Tipo 2: zona I, grados 1 o 2 sin enfermedad de plus; zona II, grado 3 sin enfermedad de plus.
- 3) ROP Moderada: definida como ROP menor que Tipo 2. En nuestro estudio denominada también ROP Tipo 3.
- 4) No ROP.

La quinta columna es el número de retinografías que contiene cada carpeta; depende de las imágenes que se consideraron suficientes para hacer un diagnóstico adecuado y varía entre 2 y 5. La sexta columna describe el número de veces que se repite cada carpeta, éste varía entre 1, 3 y 5 retinografías. Se quiere recalcar que, para constituir el atlas final, se escogieron un número impar de repeticiones para evitar los casos de empate en el diagnóstico. En las dos últimas columnas se marca el ojo que se analiza, ojo derecho (OD) u ojo izquierdo (OI).

Tabla 8. Características de las 28 carpetas originales que constituyen el atlas entregado a los evaluadores.

ID	Código	ROP	Tipo	Nº imágenes enviadas	Sesiones Repetidas	OD	OI
1	01DA	Sí	1	3	3	x	
2	10IA	No	4	4	3		x
3	12DA	Sí	1	4	3	x	
4	12IA	Sí	1	5	3		x
5	14DA	Sí	1	5	3	x	
6	14IA	Sí	1	4	3		x
7	14IB	Sí	1	4	5		x
8	18DA	Sí	1	5	5	x	
9	18IA	Sí	1	2	3		x
10	18DB	Sí	1	3	3	x	
11	18IB	Sí	1	4	5		x
12	21IB	Sí	1	4	3		x
13	24DA	Sí	3	4	3	x	
14	24IA	Sí	3	3	5		x
15	26DA	No	4	3	3	x	
16	27DA	No	4	4	3	x	
17	28IA	No	4	4	3		x
18	21DB	Sí	1	5	1	x	
19	26IA	No	4	4	1		x
20	13IA	No	4	4	1		x
21	16DA	No	4	3	1	x	
22	16IA	No	4	3	1		x
23	17DC	No	4	3	1	x	
24	28DA	No	4	4	1	x	
25	19IA	No	4	3	1		x
26	10DB	Sí	1	4	1	x	
27	10DA	No	4	4	1	x	
28	27IA	No	4	3	1		x
TOTAL				105	70	14	14

Con las retinografías tomadas de todos los prematuros incluidos en el estudio se compone un atlas. Las imágenes, de cada sesión de cada uno de los niños, se agrupan en una carpeta; el conjunto de todas las carpetas constituye, lo que hemos denominado es este estudio un atlas. En definitiva, el atlas se compone de 28 carpetas originales que se repiten aleatoriamente, 13 carpetas se repiten 3 veces, 4 carpetas se repiten 5 veces y 11 carpetas no se repiten (Tabla 9). Un total de 105 retinografías originales se enviaron a los especialistas para su posterior análisis.

Por tanto, un total de 70 carpetas fueron evaluadas de manera independiente (Tabla 9) por 3 oftalmólogos especialistas en polo anterior, 2 oftalmólogos especialistas en polo posterior (retinólogos), 2 oftalmólogos generales y un oftalmólogo pediátrico experto en ROP

(Tabla 9). En el Anexo 10.3 se describe el resultado final de las carpetas analizadas, incluye el diagnóstico de la retinopatía con OBI (Grado/ Zona/Plus), el número de imágenes que incluye cada carpeta, la posición en la que se repite la carpeta y el Tipo de ROP. El grado de ROP se clasifica según las normas internacionales de clasificación ROP explicadas en la introducción, en los casos en los que no existe ROP se puntúa como ROP igual a cero. En el Anexo 10.4 se muestran las respuestas de uno de los evaluadores en comparación con el resultado obtenido con OBI por el Experto en ROP.

Tabla 9. Características principales del Atlas entregado a los evaluadores.

Nº Sesiones	Carpetas originales	Repetidas 1x	Repetidas 3x	Repetidas 5x	Pacientes	OD	OI
70	28	11	13	4	14	14	14

4.1.2. Muestra Fase 1: Evaluación según tipo de experto en visión.

La Fase 1 consiste en la evaluación de los registros recogidos con la cámara de campo amplio RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) según el diagnóstico realizado por los distintos tipos de experto en visión. Se quiere hacer constar que, en esta fase de la investigación, se analizaron 30 carpetas diferentes a las evaluadas en el estudio inicial (Fase 0). Todas las carpetas incluyen exclusivamente casos con ROP diagnosticados previamente por el oftalmólogo experto en prematuros mediante oftalmoscopia indirecta ("gold standard"). Las evaluaciones son realizadas por 3 grupos de profesionales: Grupo A, formado por 8 oftalmólogos; Grupo B, compuesto por 5 másteres optometristas expertos en visión y Grupo C, constituido por 2 oftalmólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro. A diferencia de la Fase inicial, en esta parte del estudio se incorporan optometristas expertos en visión (OEV) y se refuerza el grupo de oftalmólogos expertos en ROP (ER). La calidad de las nuevas retinografías es superior por lo que sólo se incorporan entre 1 y 2 imágenes en cada carpeta.

Se capturaron 30 retinografías de 30 ojos (15 ojos derechos y 15 ojos izquierdos) de 9 recién nacidos pre-término desde enero del 2012 hasta abril de 2012. Al igual que en la Fase inicial, los criterios de inclusión fueron los establecidos en el protocolo de la NICU que incluye todos los niños con edad gestacional menor de 31 semanas, menos de 34 semanas (entre 31 y 33 semanas) con estado de salud delicado o peso inferior a 1.250 gr. Se insiste en que un total de 24 recién nacidos pre-término fueron examinados, pero sólo se incluyen en el estudio los

casos con ROP. Se excluyen del estudio los recién nacidos prematuros que, bajo criterio del neonatólogo, tienen curso clínico inestable y los que previamente han sido tratados la retinopatía con láser. En tres recién nacidos pre-término (RNPT) el examen inicial no se pudo realizar debido a la mala calidad de las imágenes obtenidas, dos de ellos por edema corneal y uno por insuficiente dilatación pupilar.

Como ya se ha comentado y al igual que en la Fase inicial, las imágenes de la RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) se envían vía telemática al Centro de Evaluación. Para identificar las carpetas con las retinografías de cada uno de los prematuros se utiliza un código que se compone de 4 dígitos: 01/D/A (RNPT/Ojo/Sesión). El primer dígito corresponde al número de prematuro, a cada RNPT se le asignó un número al azar; el segundo dígito es el ojo analizado (D=derecho, I=izquierdo) y el último dígito describe la sesión en la que se exploró al prematuro (A= primera sesión, B=segunda sesión, C= tercera sesión).

Las imágenes de la RetCam se enviaron vía telemática al Centro de Evaluación y se clasificó cada carpeta en un documento de Excel (Tabla 10) de la misma forma que se hizo en la Fase inicial.

A continuación, se muestra en la Tabla 10 los resultados del observador de referencia ("gold standard"), realizado por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta (OBI). Estos datos son de gran interés ya que son el referente con el que se van a comparar el resto de evaluadores. A modo de ejemplo, se adjunta en el Anexo 10.5 las respuestas de uno de los evaluadores.

Tabla 10 Resultados del observador de referencia ("gold standard"), realizado por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta (OBI)

ID	Grado-B	Zona-B	Plus-B	Tipo-B	Remitir-B
1	2	II	SÍ	1	1
2	3	II	SÍ	1	1
3	3	II	SÍ	1	1
4	2	II	SÍ	1	1
5	2	II	SÍ	1	1
6	2	II	No	3	0
7	2	II	No	3	0
8	2	II	No	3	0
9	2	II	SÍ	1	1
10	2	II	No	3	0
11	2	II	No	3	0
12	1	II	No	3	0
13	3	II	SÍ	1	1
14	1	II	No	3	0
15	2	II	SÍ	1	1
16	1	II	No	3	0
17	1	II	No	3	0
18	3	II	SÍ	1	1
19	1	II	No	3	0
20	1	II	No	3	0
21	2	II	SÍ	1	1
22	3	II	SÍ	1	1
23	2	II	No	3	0
24	2	II	No	3	0
25	2	II	No	3	0
26	3	II	SÍ	1	1
27	3	II	No	2	1
28	2	II	SÍ	1	1
29	2	II	No	3	0
30	2	II	SÍ	1	1

4.2. MATERIAL

Para desarrollar este apartado, a continuación se van a exponer los instrumentos utilizados en esta Tesis Doctoral para la exploración del fondo de ojo.

4.2.1. Oftalmoscopio binocular indirecto

El oftalmoscopio utilizado en este estudio es el Keeler Vantage. Como ya se detalló en el apartado de introducción, la oftalmoscopia binocular indirecta proporciona una imagen real, invertida y aumentada del fondo de ojo. Las ventajas de esta técnica incluyen: el excelente campo de visión, la visión estereoscópica, la iluminación y la posibilidad de realizar indentación escleral para visualizar las posiciones más periféricas de la retina (98).

El oftalmoscopio binocular indirecto es un instrumento complicado. Para una exploración adecuada, se requiere que el oftalmoscopio esté adaptado a la cabeza del examinador, de tal forma que, los ojos del observador (con la corrección oftálmica adecuada) queden situados frente al sistema de visualización. Por otro lado, el sistema de observación debe quedar ajustado a la distancia interpupilar del evaluador y el campo iluminado debe estar centrado en la zona de observación. Para obtener la máxima productividad del instrumento, es recomendable la dilatación del paciente y disminuir la iluminación de la habitación.

En esta Tesis Doctoral se ha utilizado el oftalmoscopio binocular indirecto junto con una lente convergente de (+20D) que se sitúa a unos 2 cm de la pupila del paciente. Es recomendable alejar la lente del ojo del paciente hasta encontrar la distancia óptima que proporcione el mejor campo visual. La distancia óptima será aproximadamente la distancia de foco de la lente, es decir a 5 cm del casco para una lente de +20D. Para poder visualizar las diferentes zonas de la retina, el observador se debe desplazar alrededor del paciente o el paciente debe fijar la mirada hacia los puntos que le indique el evaluador (98).

4.2.2. Cámara de campo amplio RetCam

La RetCam (Clarity Medical Systems, Inc., Pleasanton, CA) se comercializó en 1997 para el estudio de patologías oculares pediátricas, especialmente la retinopatía del prematuro. Para poder capturar las imágenes de fondo de ojo se requiere dilatación pupilar y es necesario el contacto entre la cámara y la superficie corneal (sistema de contacto) (42). Utiliza una cámara digital 3 CCD acoplada a una serie de lentes. La resolución de las imágenes es alta (640-480 pixels), aproximadamente 900kB de tamaño y el color es bastante realista. En 2005, Toniappa et al., presentan un interesante método automático para mejorar la imagen de fondo de ojo.

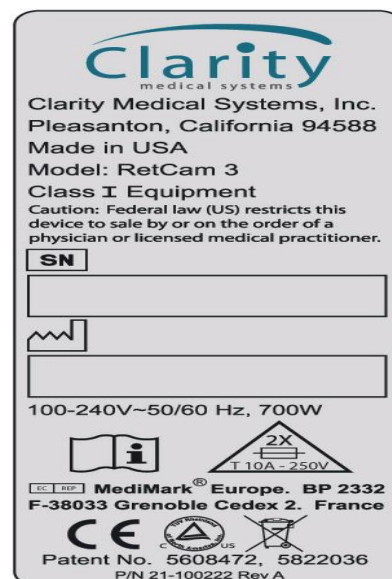


Figura 45. Etiquetado equipo eléctrico.

Se compone de una lente de contacto unida mediante un cable de fibra óptica a la fuente de iluminación. El equipo, que lleva incorporado un ordenador, obtiene imágenes digitales de la retina periférica en pacientes que no pueden colocarse delante de una cámara de fondo de ojo tradicional. La RetCam incorpora varias lentes intercambiables para la visualización de distintos campos de observación, con la lente de más campo se pueden fotografiar hasta 130° de la retina (42). Es un equipo eléctrico de clase I, Tipo BF, apto para el funcionamiento continuo (Figura 45).

La principal limitación de este sistema es que la iluminación se realiza a través de la córnea central, por lo que es necesario un cristalino transparente para poder obtener imágenes nítidas. La RetCam es especialmente difícil de utilizar en adultos debido a que se requiere transparencia en los medios oculares y una adecuada dilatación pupilar (42).

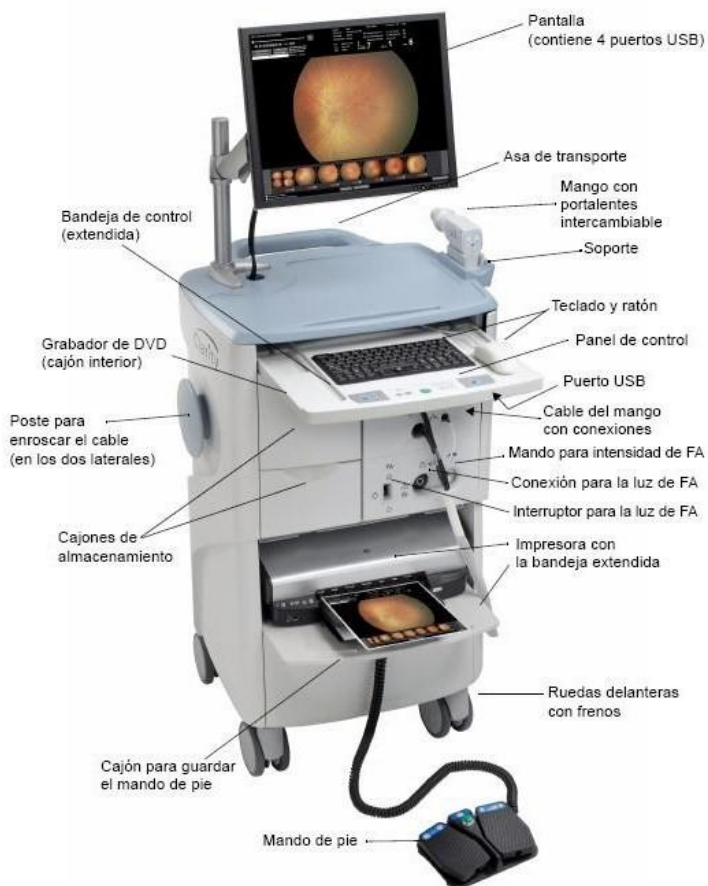


Figura 46. Componentes principales de RetCam.

• **Mando de pie:**

Dispositivo adicional que controla intensidad de iluminación, enfoque cámara y capturas.

• **Mango:**

Contiene la cámara. Se utiliza con portales intercambiables (Figura 47).

A continuación se muestra en la Figura 46 los principales componentes de la RetCam, instrumento utilizado en esta Tesis Doctoral debido a su diseño especial para el análisis de prematuros.

• **Panel de control:**

Enciende el sistema con un botón y tiene mandos para la intensidad de iluminación, enfoque de la cámara y captura (captura una imagen o inicia/detiene la grabación de un vídeo).

• **Armazón:**

Contiene los sistemas de control y las conexiones.



Figura 47. Fotografía mango y portales RetCam.

4.3. MÉTODO

4.3.1. Selección de niños prematuros.

El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki (versión 1989) y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos y el Hospital Universitario La Paz de Madrid (Anexo 10.1). Todos los padres de los recién nacidos prematuros con riesgo de padecer ROP que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado.

La toma de imágenes digitales fue realizada en niños con riesgo de padecer ROP ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario La Paz de Madrid. El criterio de screening seguido fue el establecido por el protocolo de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que incluye todos los niños con edad gestacional menor de 31 semanas, menos de 34 semanas (31-33) con curso clínico inestable o peso menor de 1.250 gr. Bajo el criterio del neonatólogo, se excluyen del estudio todos aquellos recién nacidos prematuros en los cuales la prueba adicional con la cámara de campo amplio RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) ponga en riesgo su ya delicado estado de salud (Figura 48).



Figura 48. Recién nacido pre-término (RNPT) en la UCIN del Hospital Universitario La Paz de la Comunidad de Madrid.

Los datos recogidos (Tabla 11) incluyen fecha de nacimiento, edad gestacional, peso al nacer, diagnóstico con oftalmoscopia binocular indirecta (OBI), tratamiento, próxima revisión y comentarios de la exploración (nacimiento múltiple, paciente nuevo, CPAP o gafa nasal).

Tabla 11. Tabla recogida de datos del paciente.

DATOS PERSONALES		
Fecha de nacimiento:	Nacimiento múltiple: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Peso al nacer:	Peso actual:	
Edad Gestacional:	Edad actual:	
EXAMEN OFTALMOLÓGICO		
	OD	OI
Grado ROP		
Localización ROP		
Enfermedad Plus	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Tratamiento / Revisión		

4.3.2. Calendario de actuación.



Figura 49. Preparación RNPT para exploración oftalmológica.

El primer examen de fondo de ojo se realiza a las 4 semanas de vida para los recién nacidos de edad gestacional al nacer de 27 o más semanas. Para los recién nacidos con edad gestacional inferior a 27 semanas, el primer examen se realiza a las 31 semanas de edad postmenstrual.

Dependiendo de los resultados encontrados en la exploración de fondo de ojo con OBI, el calendario de los siguientes exámenes seguirá lo publicado por la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo (*American Academy of Paediatrics, the American Association for Paediatric Ophthalmology and Strabismus and the American Academy of Ophthalmology*) (81).

Las revisiones se continúan hasta que 1) la retina está completamente vascularizada, 2) los vasos llegan a la zona III sin ROP previa en zona I o II (en niños de muy bajo peso estaría indicada una exploración confirmatoria) ó 3) No enfermedad “pre-umbral” para la semana 45 de edad postconcepcional (zona I: cualquier grado con plus, grado 3 sin plus; zona II: grado 2 “plus” o grado 3).

4.3.3. Técnicas de exploración.

Para la realización del examen oftalmológico es necesaria la dilatación pupilar. La midriasis exploratoria se consigue mediante instilación, una hora antes del examen, de una gota de ciclopentolato 0.25% y otra gota de fenilefrina al 1% repetida a los 10 minutos (Figura 49).

La presencia o ausencia de ROP, su localización, extensión y enfermedad plus fueron documentados de acuerdo con los criterios establecidos por la Clasificación Internacional de ROP (76). Durante la exploración oftalmológica una enfermera inmoviliza y monitoriza las constantes vitales del prematuro; cuando los índices cardiorrespiratorios del niño se alteran bruscamente, se interrumpe la exploración hasta que el prematuro se estabiliza (Figura 50). Para evitar la fototoxicidad retiniana se minimiza la iluminación ambiental al máximo y se utiliza la mínima intensidad de luz en el oftalmoscopio que permita una exploración fiable.



Figura 50. Recién nacido pre-término inmovilizado por una enfermera para su exploración con OBI en el Hospital Universitario La Paz de la Comunidad de Madrid. Fotografía realizada por Natalia Pastora.

El examen con oftalmoscopio indirecto ("gold standard") fue realizado por un oftalmólogo pediátrico experto en Retinopatía del Prematuro (Figura 51).

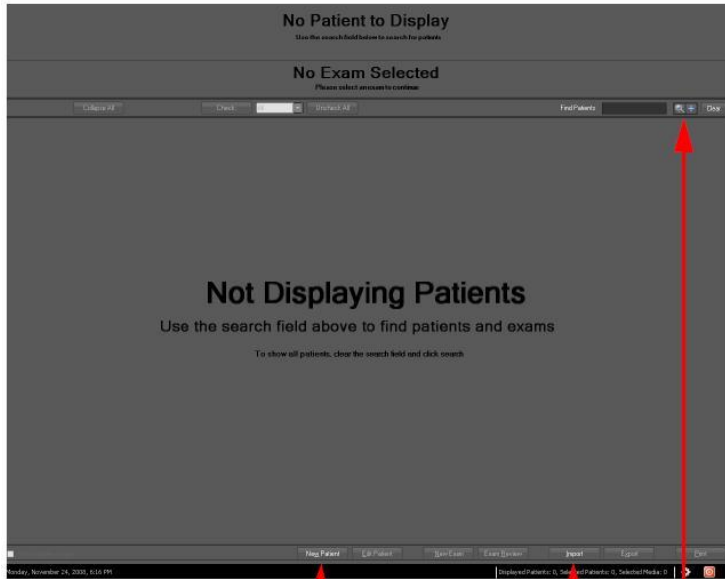


Figura 51. Exploración con OBI por un oftalmólogo experto en ROP del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Se consigue mantener los párpados abiertos con el empleo de blefarostatos especiales para prematuros. La visualización de la retina periférica se realiza mediante indentación escleral y una lente de 28-dioptías (D) (Figura 52). Se revisa primero el ojo izquierdo y después el ojo derecho. Este método es simplemente por hábito del oftalmólogo pediátrico experto en ROP, "gold standard" de este estudio.



Figura 52. Exploración con OBI por un oftalmólogo experto en ROP. Hospital Universitario La Paz de Madrid. Fotografía realizada por Natalia Pastora.



Añadir un paciente nuevo
 Importar datos de CD, USB, red, etc.
 Encontrar pacientes existentes

Figura 53. Selección del paciente en la base de datos de la RetCam. Tomado de Manual RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

Mientras se realiza la exploración con OBI, el técnico especializado en la captura de imágenes digitales (Certificate of Completion. Training Module Series: RetCam Practice, Ocular Anatomy and Imaging ROP Presented by Clarity Medical Systems, Inc. Pleasanton, California) añade el informe del paciente a la base de datos de la RetCam o busca el paciente si la historia ya ha sido creada (Figura 53).

La datos obligatorios para poder realizar la prueba son nombre, apellidos, ID y fecha de nacimiento (Figura 54).

Figura 54. Campos obligatorios para poder realizar la captura con RetCam. Tomado de Manual RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

Para la exploración en cada caso, una vez completada la historia del paciente se acopla el portalentes adecuado al mango de la cámara como se indica en la figura 55. Para instalar el portalentes se alinean las 3 patillas radiales: parte frontal del mango con espacios situados entre las lengüetas de la anilla elástica del portalentes y se gira el portalentes (sentido agujas del reloj) hasta que se oye un chasquido.



Figura 55. Procedimiento para instalar el portalentes al mango de la RetCam. Tomado de Manual RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

Tras la exploración con OBI, el blefarostato se encuentra en el ojo derecho; para evitar el estrés que produce al prematuro poner y quitar el aparato se minimiza el tiempo de exploración revisando primero el ojo derecho y después el ojo izquierdo. Inmediatamente después de la exploración con OBI, el mismo oftalmólogo y un técnico especializado en la captura de imágenes digitales capturaron las imágenes de cada ojo utilizando la cámara de campo amplio RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) equipado con una lente de 130º especial para prematuros (Tabla 12).

Tabla 12. Lentes RetCam para distintas exploraciones. Tomado de Manual RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

Modelo de lente	Usos	Campo común de visión
D1300	Prematuro	130 grados
B1200	Bebé normal	120 grados
E800	Contraste alto para niños y adultos	80 grados
C300	Gran aumento	30 grados
PL200	Lente de retrato	N/C

Para la captura de las retinografías, el oftalmólogo instila una gota de Methocel (gel conductor) en el ojo del prematuro y comprueba que no hay burbujas de aire que interfieran en la captura de la imagen. Como la RetCam es un retinógrafo de contacto el gel conductor protege la córnea del prematuro y regulariza la superficie anterior del ojo para mejorar la imagen. A continuación se superpone la cámara en el ojo del prematuro hasta que se observa en la pantalla de la RetCam una imagen borrosa de la retina. Se evita la presión de la cámara sobre el ojo para que no se falsifique la imagen del plus. Previos estudios han demostrado que la presión de la cámara sobre el ojo aplana los vasos de la retina y por lo tanto se infraestima el plus (99).

Una vez que la cámara está colocada, el técnico controla la iluminación, el enfoque y captura el máximo número de imágenes con el panel de control (Figura 56). Hay que tener en cuenta que el foco y la iluminación se ajustan manualmente. Para atenuar el posible exceso de exposición lumínica, se debe empezar con el nivel mínimo de intensidad de la luz y se va aumentando progresivamente hasta que se visualiza el fondo de ojo.

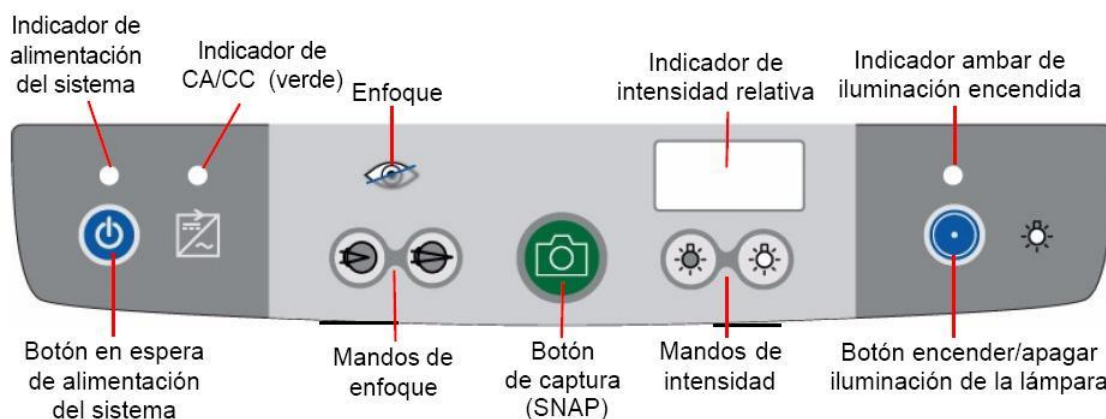


Figura 56. Panel de control RetCam. Tomado de Manual de RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

En la metodología seguida se capturaron un mínimo de 3 fotos por ojo (polo posterior, retina nasal y retina temporal). Tal y como se ha explicado en el apartado de Muestra, se denomina carpeta al conjunto de imágenes de un mismo ojo y una misma sesión. En la figura 57 se muestra un ejemplo de la captura de las retinografías.

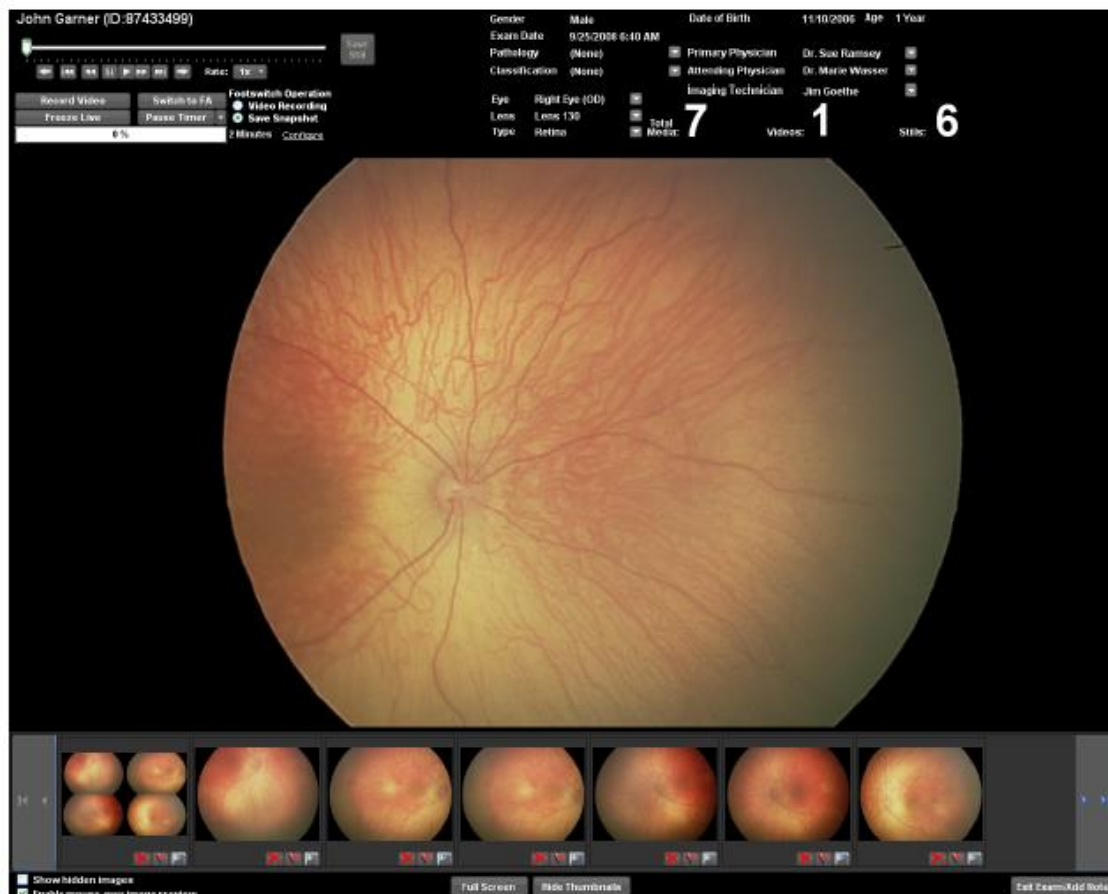


Figura 57. Captura retinografías. Tomado de Manual RetCam (Clarity Medical Systems, Inc.).

Para que la calidad de la imagen sea óptima se requiere dilatación pupilar y medios ópticos transparentes. Existen otros factores que reducen la calidad de la imagen: prematuros extremos con hendidura palpebral pequeña impide que el contacto corneal con la cámara sea adecuado; opacidades corneales o de cristalino o severas lesiones claras de fondo de ojo que producen un reflejo excesivo de luz y reducen la calidad de la imagen. Si la dilatación es insuficiente se produce una imagen oscura redonda o con forma de anillo. Si la pigmentación de la coroides es oscura se dificulta la visualización con detalle de los vasos de la retina. Aun así, en niños menores de 5 años, las mejores imágenes se obtienen cuando el niño está anestesiado.

La zona de la lente que toca al paciente se limpia inmediatamente después de su uso para evitar que el gel conductor se endurezca.

Las retinografías obtenidas son enviadas al Centro de Evaluación donde son codificadas y analizadas como se comentó en el apartado de muestra.

4.3.4. Diagnóstico de imágenes digitales.

En la **Fase 0, estudio inicial**, se compone un atlas de 28 carpetas originales que se repiten aleatoriamente hasta alcanzar un total de 70 carpetas. El atlas fue evaluado de manera independiente por 3 oftalmólogos especialistas en polo anterior, 2 oftalmólogos especialistas en polo posterior (retinólogos), 2 oftalmólogos generales y un oftalmólogo pediátrico experto en ROP. El diagnóstico se envió de manera individual al Centro de Evaluación donde se compararon los resultados de los 8 oftalmólogos con la valoración obtenida mediante oftalmoscopia indirecta (realizada por el oftalmólogo especializado en prematuros).

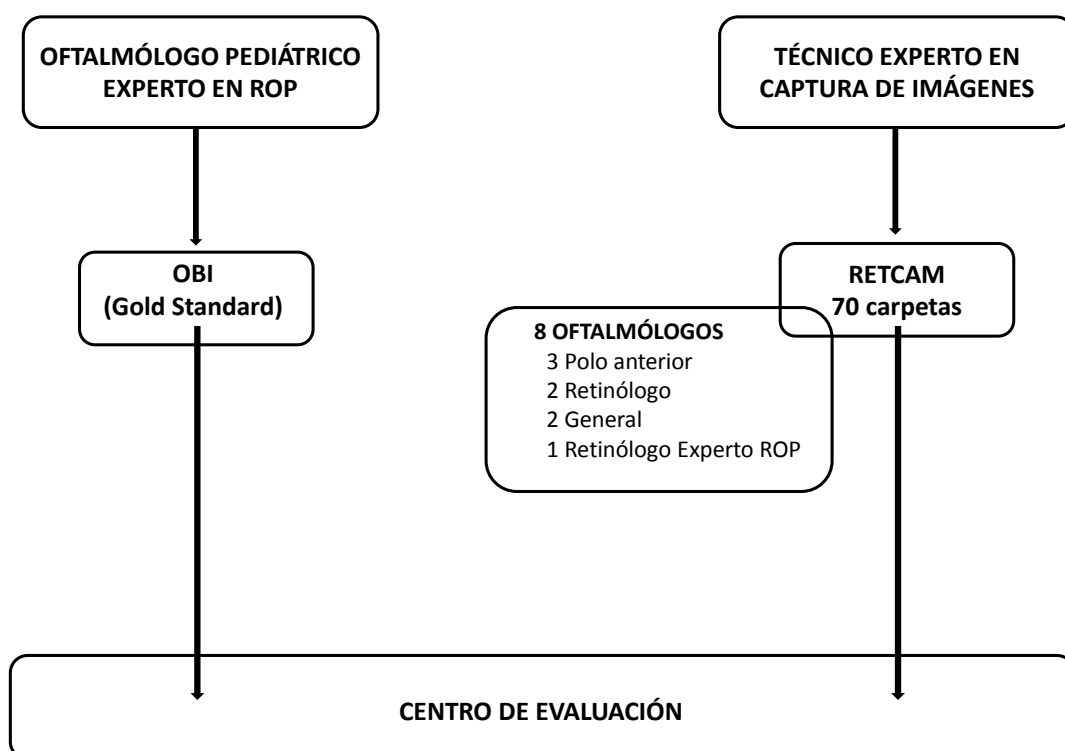


Figura 58. Diagrama de flujo del sistema de captura de imágenes a través de la cámara de campo amplio RetCam y posterior análisis por 8 oftalmólogos.

En la **Fase de evaluación según el tipo de experto en visión (Fase 1)**, un total de 30 carpetas fueron interpretadas independientemente por 3 grupos enmascarados: Grupo A, formado por 8 oftalmólogos (3 oftalmólogos de polo anterior, 3 retinólogos, 2 oftalmólogos generales); Grupo B, se compone de 5 optometristas expertos en visión de la Universidad Complutense de Madrid (diplomados o licenciados con el título de Master Oficial de Óptica, Optometría y Visión) y Grupo C, formado por 2 oftalmólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro.

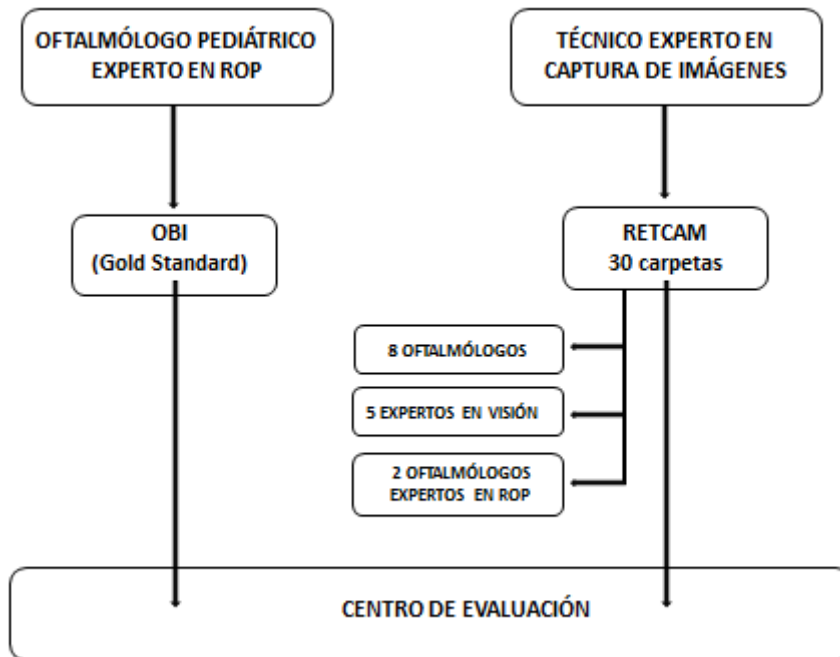


Figura 59. Diagrama de flujo del sistema de captura de imágenes a través de la cámara de campo amplio RetCam y posterior análisis por 3 grupos de especialistas: Grupo A, oftalmólogos no entrenados en el diagnóstico de ROP; Grupo B, Master en Optometría y visión no entrenados en el diagnóstico de ROP, Grupo C, oftalmólogos pediátricos expertos en el diagnóstico de ROP.

Todos los evaluadores fueron orientados en el diagnóstico de la ROP con una guía de 4 páginas desarrollada por los autores (Anexo 10.6). A todos los encuestados se les preguntó por el diagnóstico de ROP; cada carpeta se clasificó en ROP, grado, zona, plus, *Remitir* a oftalmólogo pediátrico (Tipo 1 + Tipo 2) y observaciones. La interpretación de las retinografías se basó en los criterios establecidos por el estudio ETROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*) (83).

Como se dijo con anterioridad en el apartado de Muestra, las imágenes enviadas se codifican en el Centro de Evaluación y se clasifican utilizando un sistema de 4 niveles al igual que se hizo en el estudio de Myung et al. (97) :

- 1) **ROP Tipo 1:** zona I, cualquier grado con enfermedad de plus o grado 3 sin enfermedad de plus; zona II, grados 2 o 3 con enfermedad de plus.
- 2) **ROP Tipo 2:** zona I, grados 1 o 2 sin enfermedad de plus; zona II, grado 3 sin enfermedad de plus.
- 3) **ROP Moderada:** definida como ROP menor que Tipo 2. En nuestro estudio denominada como ROP Tipo 3.
- 4) **No ROP.**

Los evaluadores dispusieron del tiempo que requirieron para la interpretación de las imágenes, incluso superior a una semana. El diagnóstico y las recomendaciones para los exámenes de control se devolvieron vía email al Centro de Evaluación.

El diagnóstico se envió de manera individual al mismo centro donde se compararon los resultados de todos los evaluadores con la valoración obtenida mediante oftalmoscopia indirecta realizada por oftalmólogo especializado en prematuros.

4.3.5. Análisis de datos.

En la Fase 0, las respuestas obtenidas por los 8 oftalmólogos (3 oftalmólogos de polo anterior, 2 retinólogos, 2 oftalmólogos generales y un oftalmólogo pediátrico experto en ROP) se compararon con el diagnóstico realizado por un oftalmólogo pediátrico especializado en ROP con oftalmoscopia binocular indirecta (OBI).

En la Fase 1, los resultados obtenidos por los 3 grupos se comparan con el diagnóstico realizado por un oftalmólogo pediátrico especializado en ROP con OBI.

En las dos fases, los resultados obtenidos con OBI y RetCam 3 (Clarity Medical Systems, Inc.) fueron recogidos en columnas separadas utilizando el software estadístico Microsoft Excel 2010 (Redmond, WA, USA). Las respuestas en blanco no fueron consideradas incorrectas en el análisis de datos. El análisis y la estadística descriptiva fueron calculados utilizando el test ANOVA y el test de Duncan utilizando el software estadístico SAS 9.2. La sensibilidad, especificidad e índice Kappa de cada oftalmólogo (Fase 0) y de cada grupo (Fase 1) fueron

calculadas para detectar ROP y para la variable *Remitir* (ROP Tipo 1+Tipo 2). La escala utilizada para la interpretación de los resultados es (0-0.20, pobre concordancia; 0.21-0.40, débil concordancia; 0.41-0.60, moderada concordancia; 0.61-0.80, buena concordancia; 0.81-1.00, muy buena concordancia).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Este apartado se divide en dos subapartados; en primer lugar, se desarrolla en un epígrafe independiente las respuestas de los evaluadores de forma individual comparándolos con las respuestas obtenidas por el oftalmólogo experto en ROP mediante oftalmoscopia indirecta (OBI), considerada como prueba de referencia ("gold standard", GS). En segundo lugar, se representan los resultados de forma comparativa de los distintos grupos de evaluadores (oftalmólogos, expertos en visión y expertos en ROP). La secuencia de exposición de resultados, se repite tanto para la Fase 0 (Estudio inicial) como para la Fase 1 (Estudio de Evaluación según el tipo de experto en visión).

5.1. FASE 0- Descriptiva: Estudio inicial.

Un total de 70 carpetas fueron analizadas por 8 oftalmólogos (3 especialistas en polo anterior, 2 especialistas en polo posterior (retinólogos), 2 oftalmólogos generales y 1 oftalmólogo pediátrico experto en retinopatía del prematuro, ROP). Como ya se explicó en el apartado de Material y Métodos, acorde con el diagnóstico mediante oftalmoscopia indirecta (OBI) realizado por el observador de referencia experto en ROP ("gold standard"), de las 28 carpetas originales, el 46% de las imágenes digitales presentaban ROP Tipo 1, el 0% ROP Tipo 2, el 7% ROP Moderada (Tipo 3) y el 46% No ROP.

La muestra total presentada a los 8 evaluadores se compone de 70 carpetas de las cuales el 70 % presentan ROP según el diagnóstico por el GS y el 59% presentan ROP Tipo 1 + Tipo 2, por lo que se deberían *Remitir* a un oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

En los siguientes apartados se exponen y representan de forma independiente los resultados de cada uno de los evaluadores que colaboraron en esta Fase inicial. Para cada uno de ellos se representan dos tipos de gráficas:

- **Respuestas Evaluador:** según los resultados obtenidos por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta (GS), de las 70 carpetas entregadas 49 contienen retinografías con ROP y 41 carpetas se deben *Remitir* al oftalmólogo experto en ROP (barras grises). Las barras de color, representan los casos en los que el evaluador responde que tiene ROP (barras rojas) o se deben *Remitir* al oftalmólogo experto en ROP (barras verdes). Se quiere destacar que, en este tipo de gráfica, las respuestas del evaluador son independientes del resultado

RESULTADOS

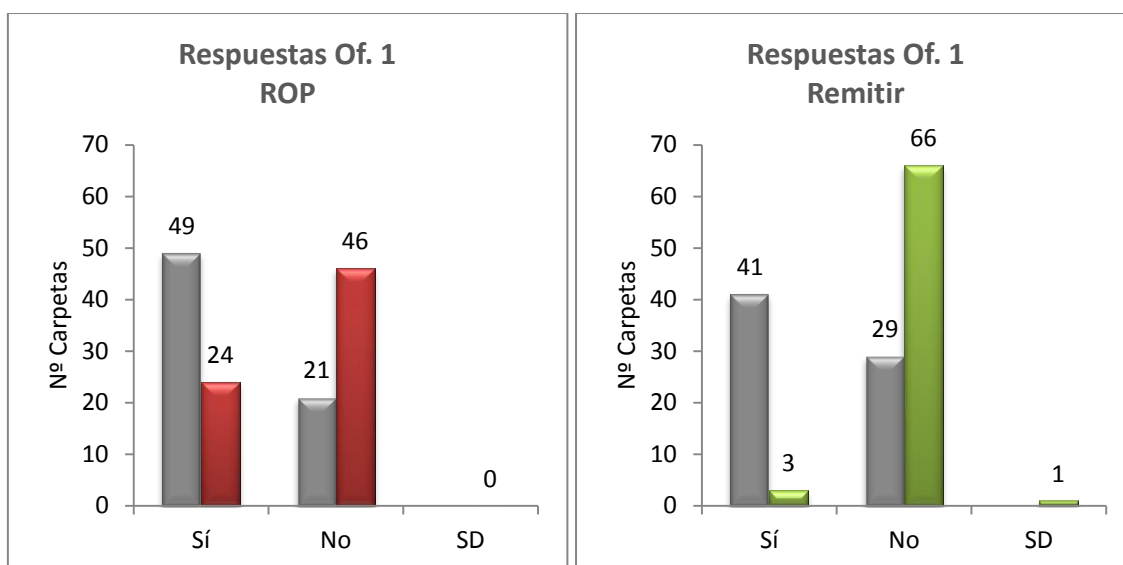
obtenido por el GS. Los casos sin diagnóstico (SD) son las carpetas que el evaluador no contesta.

- **Análisis Resultados:** en este diagrama de barras se comparan los resultados del evaluador con el GS. Se distinguen 3 columnas, la primera son los casos coincidentes, carpetas que según el GS presentan ROP y el evaluador diagnostica correctamente la enfermedad. La segunda columna corresponde a los casos que según el GS no presentan ROP, pero que el evaluador responde que sí lo tienen; esta columna representa errores que darán lugar a mayor gasto hospitalario. La tercera columna son los casos más peligrosos, ya que corresponde a las carpetas que el GS diagnostica con enfermedad de ROP y el evaluador, sin embargo, no los detecta.

El mismo procedimiento de explicación y representación se realiza también para la variable *Remitir*.

5.1.1. Resultados Oftalmólogo 1 (Oftalmólogo Polo Anterior).

De las 70 carpetas entregadas 49 presentan ROP según el diagnóstico por "gold standard"; el oftalmólogo 1 (Of. 1) responde que 24 de ellas tienen ROP y en el resto no detecta la enfermedad. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 41 carpetas, sin embargo, el Of. 1 sólo remite 3, deja un caso sin diagnosticar y el resto no las remite al oftalmólogo experto en ROP (Figura 60).

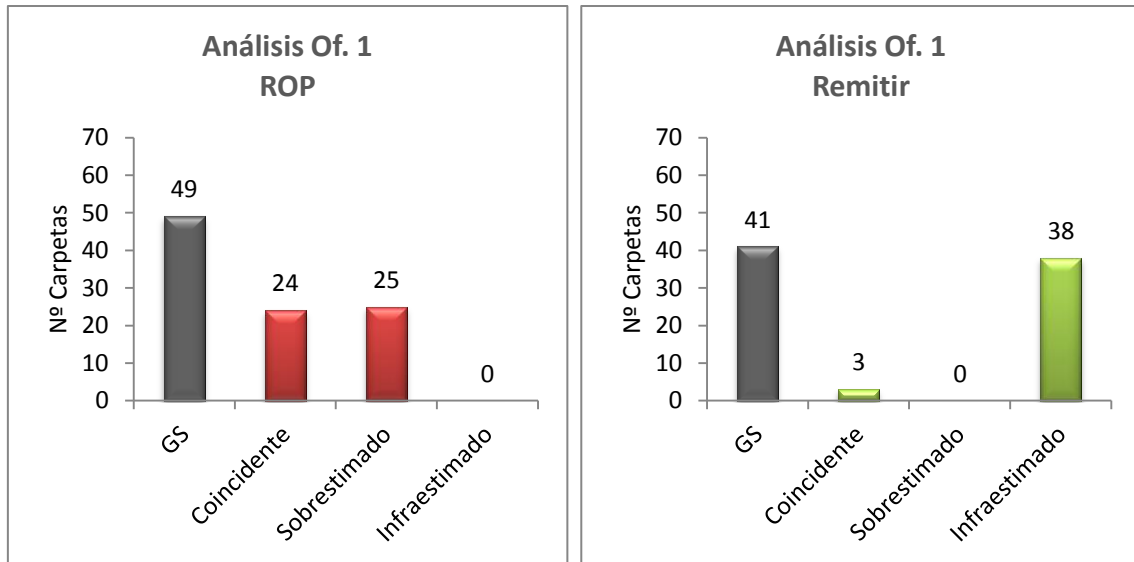


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 60. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 1 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. De todas las carpetas, el Of. 1 contesta que 24 tienen ROP y sólo 3 son remitidas al experto en ROP.

A continuación, se analizan detalladamente las respuestas del Of. 1 (Figura 61). De las 49 carpetas que contienen diagnóstico de ROP, el Of. 1 sólo responde correctamente a 24 de ellas y en 25 sobreestima el resultado, es decir, contesta que tiene ROP cuando en realidad no presenta la enfermedad. De las 41 carpetas que debe *Remitir* al oftalmólogo experto en ROP sólo coincide en 3, deja un caso sin diagnosticar e infraestima 38 carpetas, es decir, no remite 38 casos con ROP.

RESULTADOS

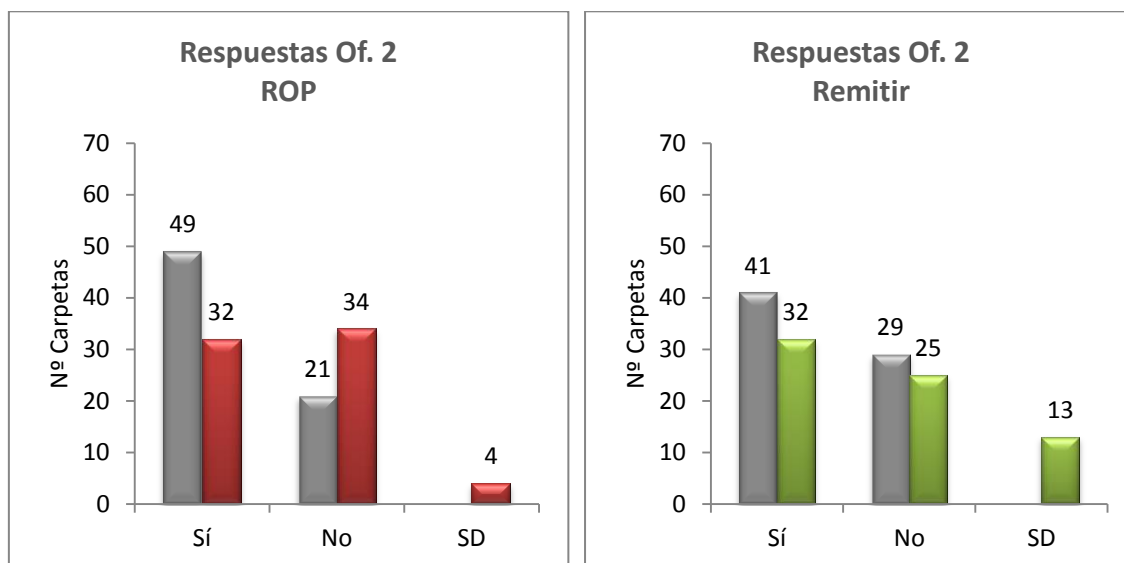


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 61. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 1 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. El Of. 1 detecta ROP en 24 carpetas y remite correctamente 3.

5.1.2. Resultados Oftalmólogo 2 (Oftalmólogo Polo Anterior).

Los resultados del "gold standard" muestran que 49 carpetas tienen diagnóstico de ROP. De las 70 carpetas entregadas, el Of. 2 responde que 32 carpetas tienen ROP, 34 no presentan enfermedad y 4 las deja sin diagnosticar. Respecto a las 41 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 2 remite 32, no remite 25 y deja 13 casos sin diagnosticar (Figura 62).

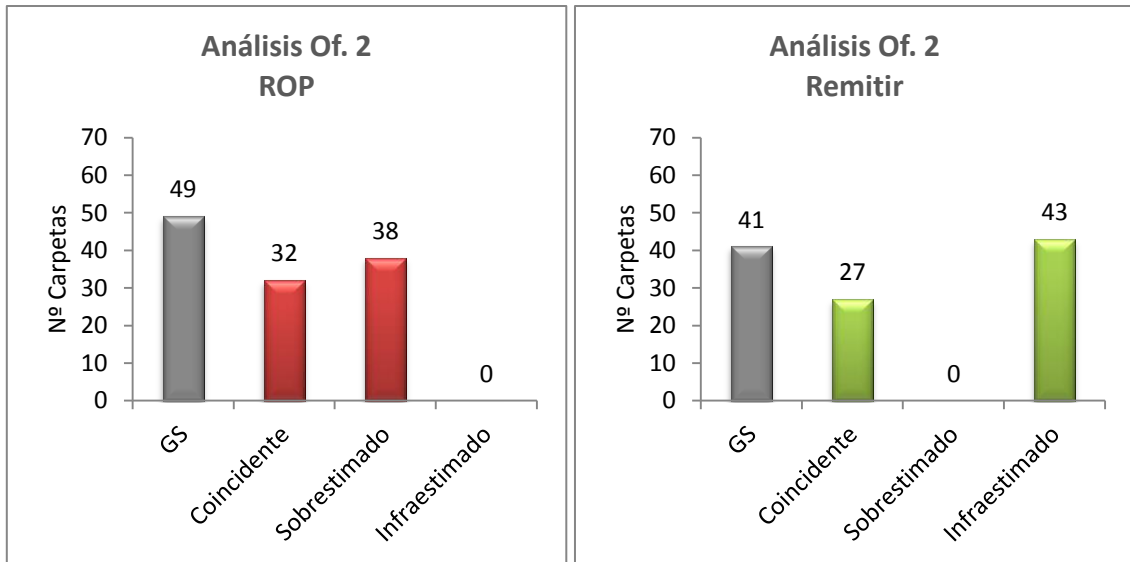


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 62. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 2 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 2 contesta que 32 carpetas tienen ROP y 32 son remitidas al experto en ROP.

Si se analiza detalladamente el resultado del Of. 2 se observa que diagnostica correctamente 32 de las 49 carpetas que tienen ROP, deja sin diagnosticar 4 casos y sobrestima las 38 restantes. De las 41 carpetas que debe remitir al experto en ROP coincide en el diagnóstico en 27, deja 13 casos sin diagnosticar e infraestima 43 carpetas (Figura 63).

RESULTADOS

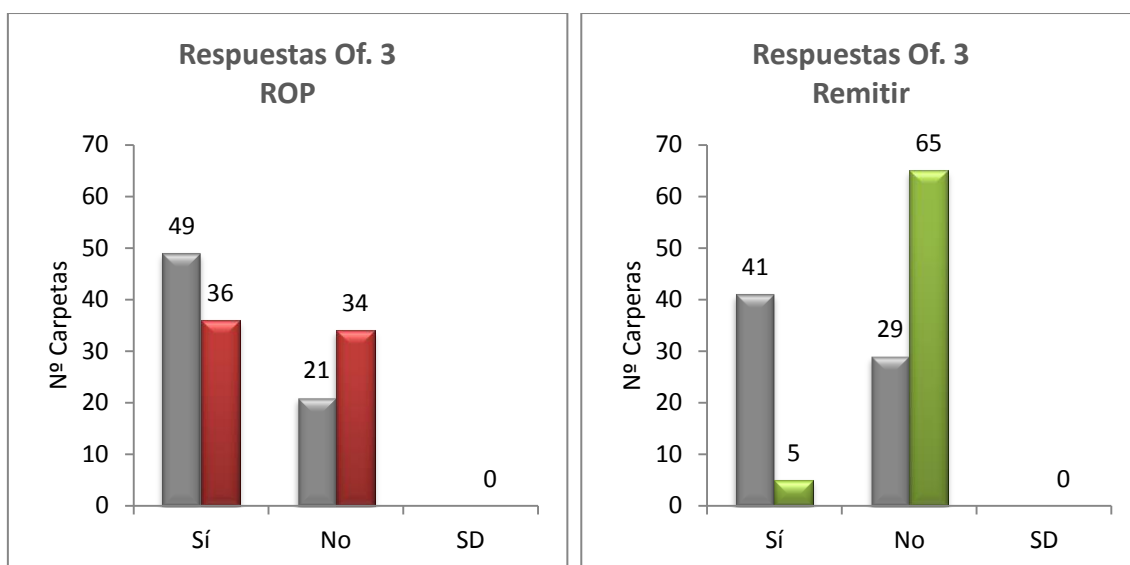


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 63. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 2 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. El Of.2 detecta ROP en 24 y remite correctamente 3 carpetas.

5.1.3. Resultados Oftalmólogo 3 (Oftalmólogo Polo Anterior).

Al igual que en los dos casos precedentes se comenta que, de las 70 carpetas entregadas 49 presentan ROP según el diagnóstico por "gold standard"; el Of. 3 responde que 36 de ellas tienen ROP y en el resto no detecta la enfermedad. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 41 carpetas, sin embargo, el Of. 3 sólo remite 5 y el resto no las remite al oftalmólogo experto en ROP (Figura 64).

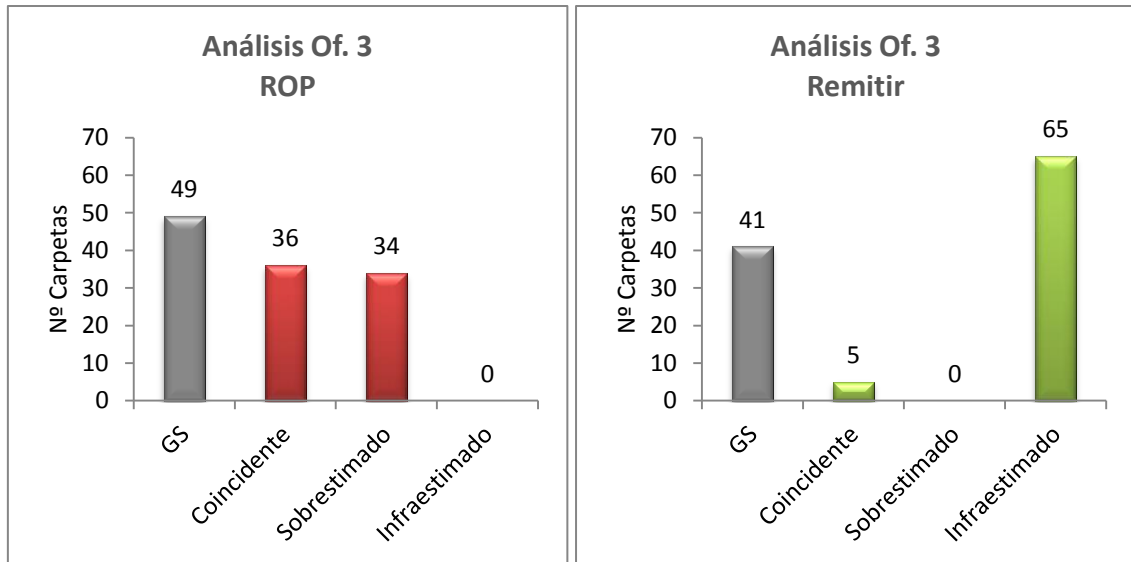


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 64. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 3 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 3 contesta que 36 carpetas tienen ROP y 5 son remitidas al experto en ROP.

La estadística descriptiva indica que de las 70 carpetas entregadas, el Of. 3 diagnostica correctamente 36 y sobreestima el resto de los casos. Sin embargo, de las 41 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 3 sólo remite 5 e infraestima el resto de los casos (Figura 65).

RESULTADOS

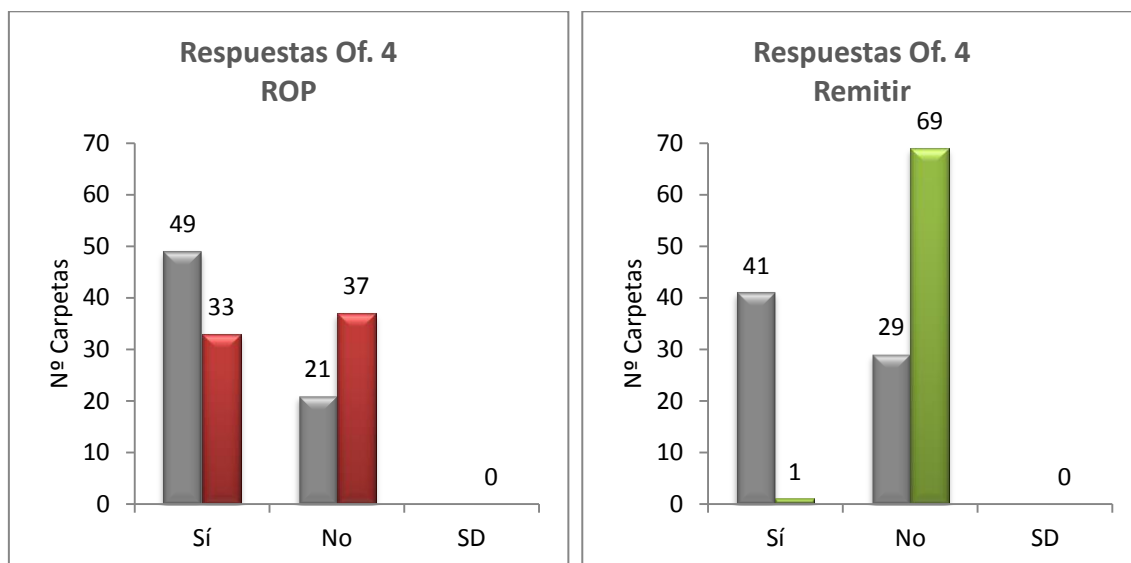


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 65. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of.3 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. El Of.3 detecta ROP en 36 y remite correctamente 5 carpetas.

5.1.4. Resultados Oftalmólogo 4 (Retinólogo).

Los resultados del "gold standard" muestran que 49 carpetas presentan enfermedad de ROP. De las 70 carpetas entregadas, el Of. 4 responde que 33 carpetas contienen enfermedad de ROP y el resto de las carpetas no la tienen según su criterio. Respecto a las 41 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 4 sólo remite 1 caso (Figura 66).

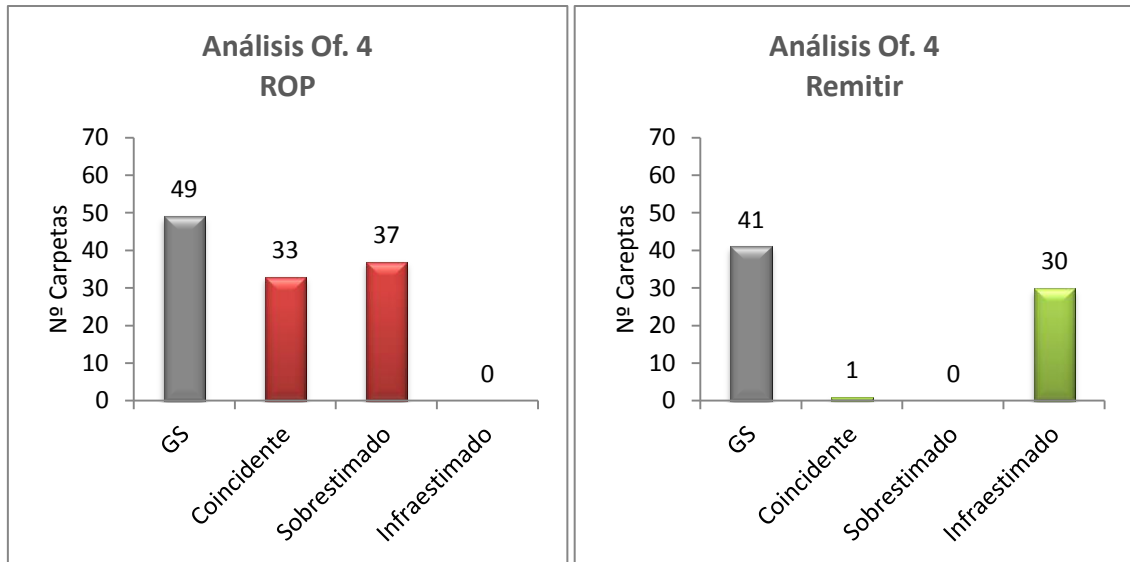


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 66. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 4 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 4 contesta que 33 carpetas tienen ROP y sólo remite 1 carpeta al experto en ROP.

Del total de la muestra presentada el Of. 4 diagnostica correctamente 33 carpetas y sobreestima 37. En el apartado de *Remitir*, frente a las 41 carpetas que remite el GS, el Of. 4 sólo diagnostica correctamente un caso e infraestima 30 carpetas (Figura 67).

RESULTADOS

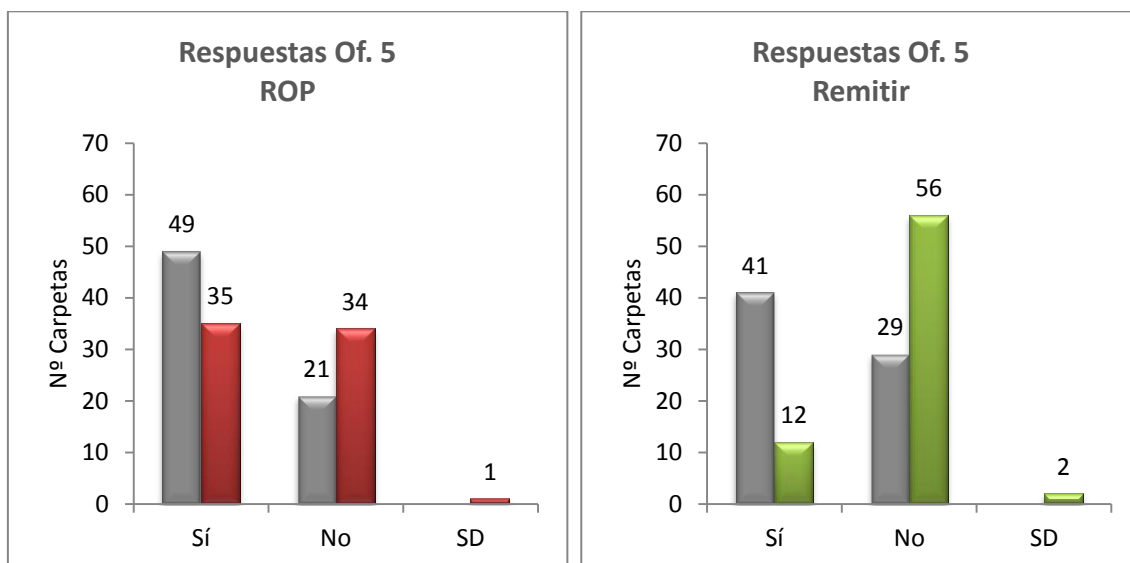


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 67. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 4 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. *El Of.4 detecta ROP en 33 casos y remite correctamente 1 carpeta.*

5.1.5. Resultados Oftalmólogo 5 (Retinólogo).

Los resultados del "gold standard" muestran que 49 carpetas presentan enfermedad de ROP. De las 70 carpetas entregadas, el Of. 5 responde que 35 carpetas tienen ROP, 34 no lo tienen y deja un caso sin diagnosticar. Respecto a las 41 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 5 remite 12, no remite 56 y deja 2 casos sin diagnosticar (Figura 68).

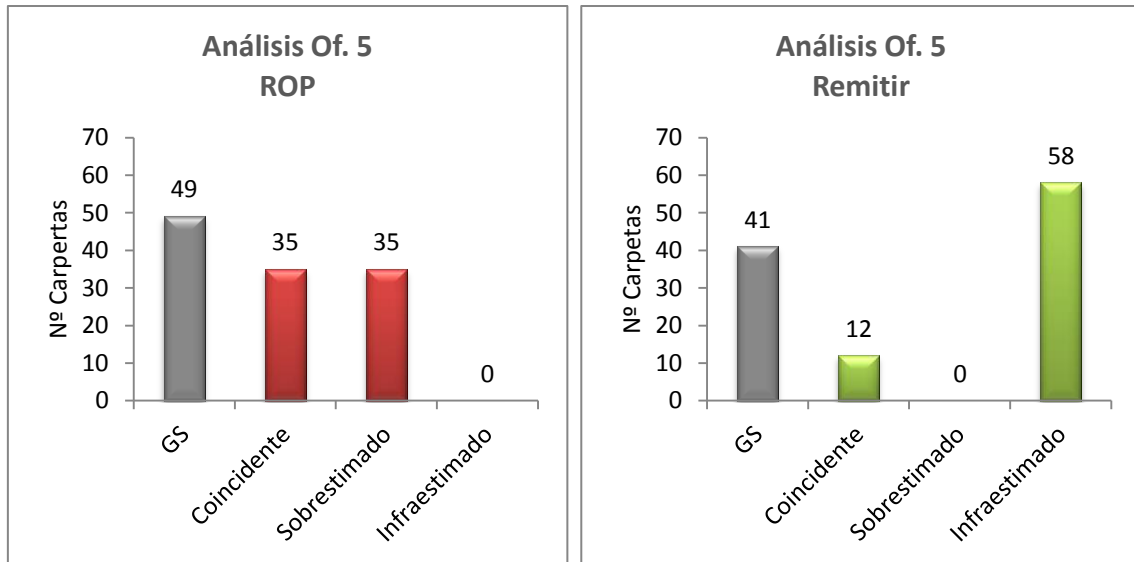


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 68. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 5 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 5 contesta que 35 carpetas tienen ROP y 12 carpetas son remitidas al experto en ROP.

En la Figura 69 se muestran detalladamente los resultados del Of. 5, se observa como 35 carpetas con ROP son identificadas correctamente, sobreestima 35 y deja un caso sin diagnóstico. Por otro lado, el Of. 5 remite correctamente 12 carpetas, infraestima 58 y deja 2 casos son diagnóstico.

RESULTADOS

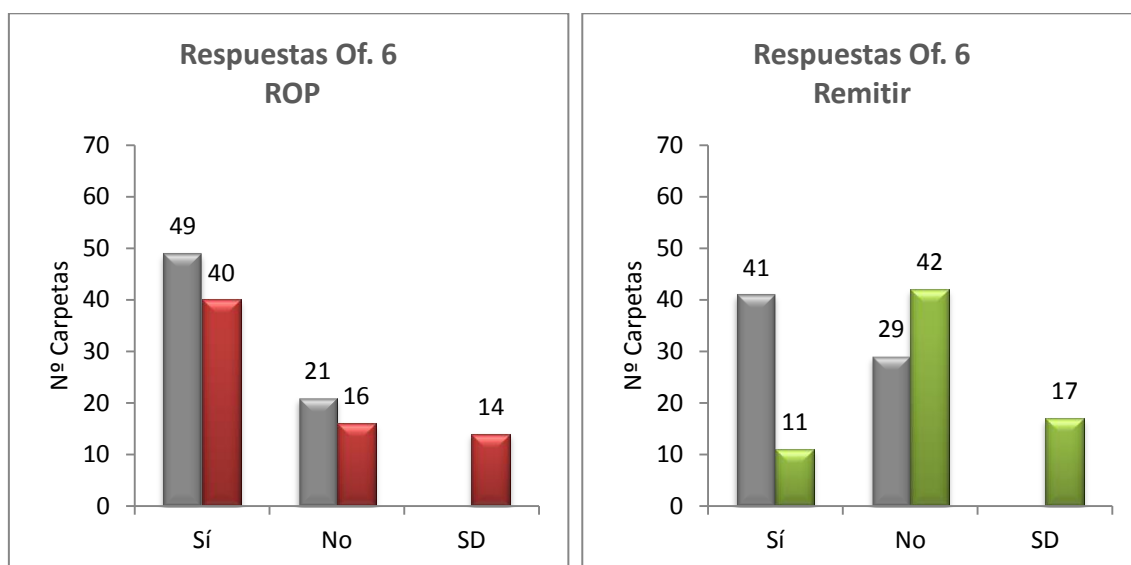


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 69. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 5 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. El Of. 5 detecta ROP en 35 y remite correctamente 12 carpetas.

5.1.6. Resultados Oftalmólogo 6 (Oftalmólogo General).

El Of. 6 responde que 40 carpetas tienen ROP, en 16 no detecta la enfermedad y deja 14 carpetas sin diagnóstico. Los resultados obtenidos por el "gold standard" muestran que debe remitirse 41 carpetas, sin embargo, el Of. 6 sólo remite 11, deja 17 casos sin diagnóstico y el resto de las 70 carpetas analizadas no las remite (Figura 70).

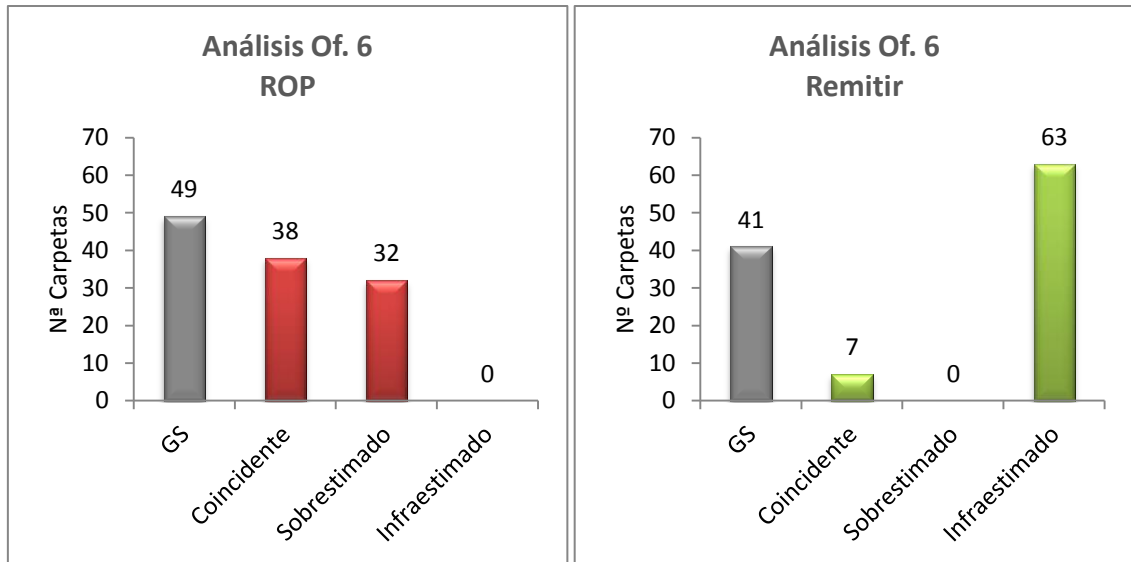


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 70. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 6 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 6 contesta que 40 carpetas tienen ROP y 11 carpetas son remitidas al experto en ROP.

A pesar de que se insistió a los evaluadores en que contestaran todos los apartados, el Of. 6 destaca por su ausencia en el diagnóstico. En la Figura 71 se observa como el Of. 6 responde correctamente 38 carpetas con ROP, sobreestima 32 casos y deja 14 carpetas sin diagnosticar. En el apartado de *Remitir*, sólo coincide con el "gold standard" en 7 carpetas, infraestima 63 y deja 17 casos sin diagnóstico.

RESULTADOS

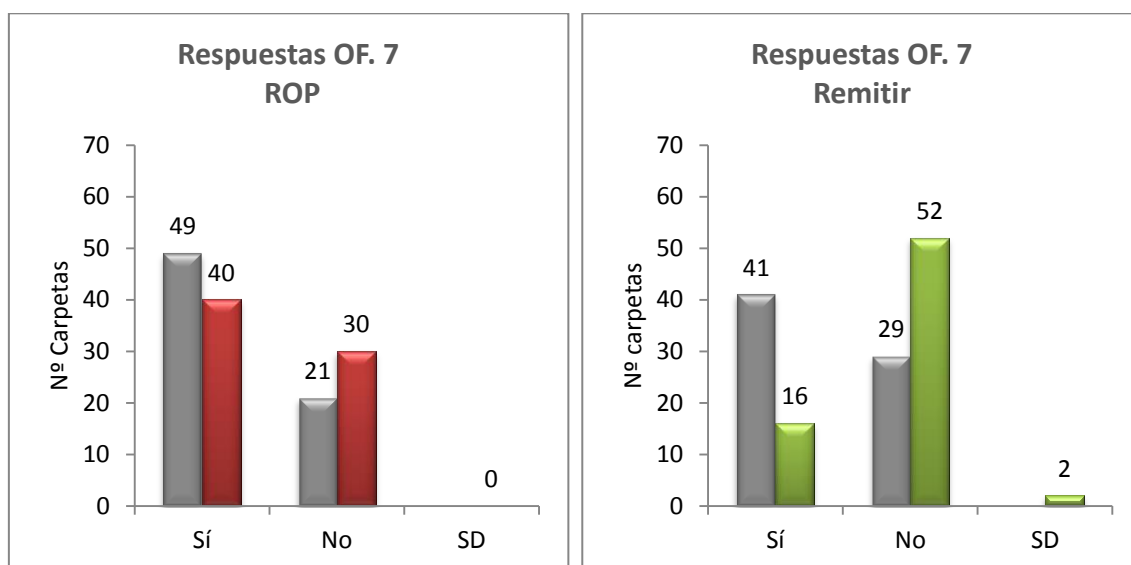


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 71. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 6 respecto a ROP y *Remitir*. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. *El Of. 6 detecta ROP en 38 y remite correctamente 7 carpetas.*

5.1.7. Resultados Oftalmólogo 7 (Oftalmólogo General).

Los resultados del "gold standard" muestran que 49 carpetas tienen ROP. De las 70 carpetas entregadas, el Of. 7 responde que 40 carpetas tienen ROP y el resto no la tienen. Respecto a las 41 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 7 remite 16 carpetas, deja 2 casos sin diagnosticar y el resto de las 70 carpetas entregadas no las remite (Figura 72).

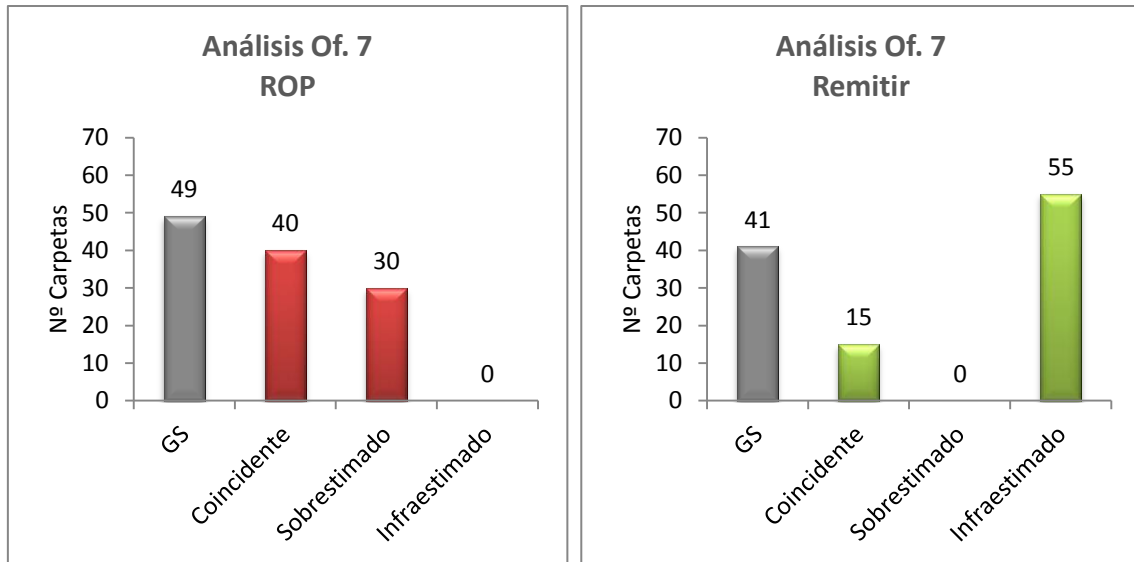


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 72. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 7 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 7 contesta que 40 carpetas tienen ROP y 16 carpetas son remitidas al experto en ROP.

Si analizamos detalladamente el resultado del Of. 7 se observa que diagnostica correctamente 40 de las 49 carpetas que tienen ROP y sobrestima los 30 casos restantes. De las 41 carpetas que debe Remitir al experto en ROP coincide en el diagnóstico en 15 de ellas pero infraestima 55 casos (Figura 73).

RESULTADOS

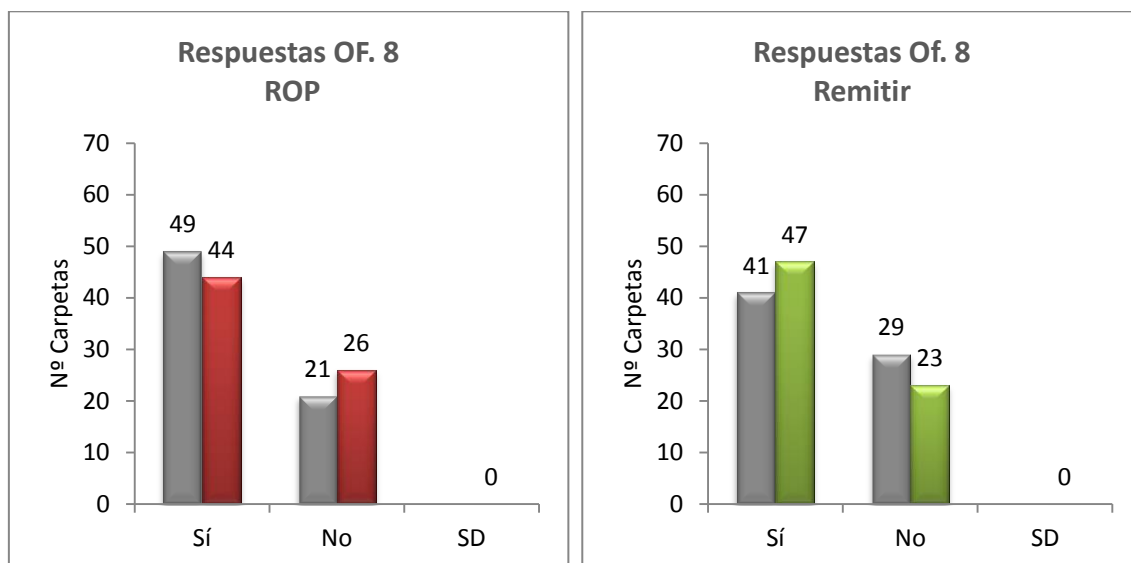


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 73. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 7 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. El Of. 7 detecta ROP en 4 y remite correctamente 15 carpetas.

5.1.8. Resultados Oftalmólogo 8 (Oftalmólogo Pediátrico Experto en ROP).

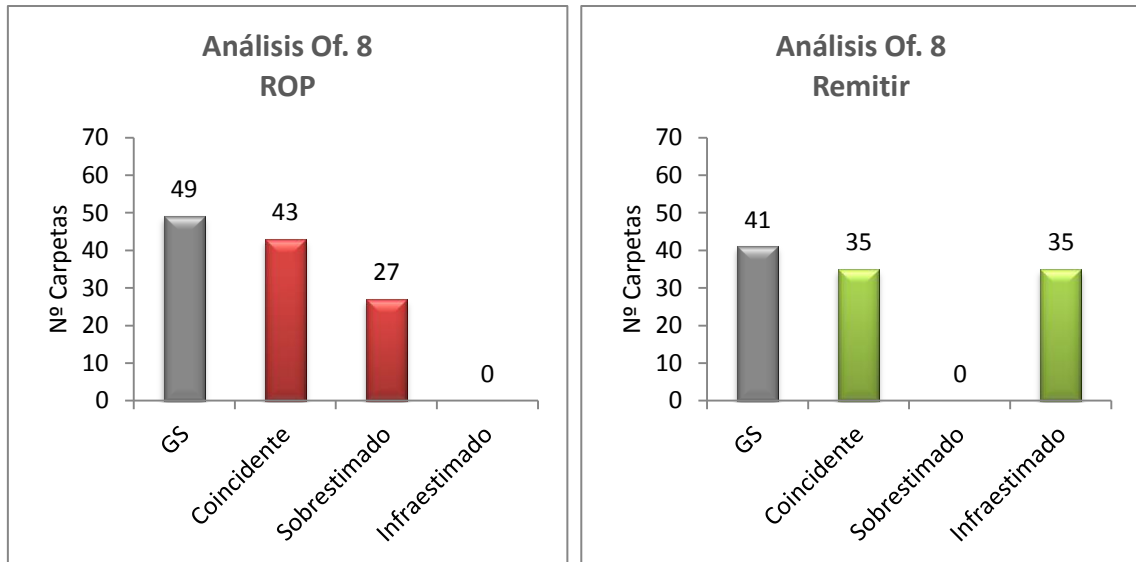
Los resultados del "gold standard" muestran que 49 carpetas tienen ROP. De las 70 carpetas entregadas, el Of. 8 responde que 44 carpetas tienen ROP y el resto no la tienen. Respecto a las 41 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 8 remite 47 carpetas (Figura 74).



SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 74. Representación gráfica de las respuestas del GS (barras grises) y del Of. 8 (barras rojas y verdes). De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse a oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico por GS. El Of. 8 contesta que 44 carpetas tienen ROP y 47 carpetas son remitidas al experto en ROP.

En la Figura 75 se muestran los resultados del Of. 8, único oftalmólogo experto en ROP de todos los evaluadores. El Of. 8 diagnostica correctamente 43 carpetas con ROP y remite correctamente 35 carpetas.



GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 75. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 8 respecto a ROP y Remitir. De las 70 carpetas entregadas, 49 están diagnosticadas de enfermedad ROP y 41 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP según el diagnóstico con GS. El Of. 8 detecta ROP en 43 y remite correctamente 35 carpetas.

En la Figura 76 se representan los resultados de todos los oftalmólogos en comparación con el obtenido con oftalmoscopia indirecta ("gold standard"). De las 70 carpetas entregadas, el 70% presentaban algún grado de ROP, pero sólo los 2 oftalmólogos generales y el experto en ROP obtuvieron resultados próximos al 80%. Por otro lado, el Of. 1 especialista de polo anterior, no llegó al 50% de coincidencia con el "gold standard"; mientras que el resto de oftalmólogos, los dos retinólogos y los otros dos especialistas de polo anterior, obtuvieron mejores resultados de coincidencia aun siendo estos moderados (65%-71%).

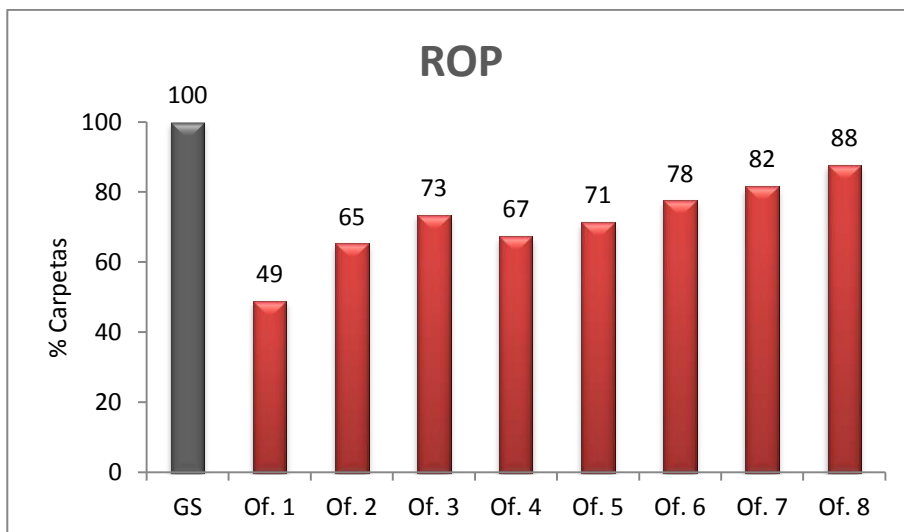


Figura 76. Representación gráfica de los resultados del porcentaje de diagnóstico de la variable ROP de todos los oftalmólogos en comparación con el "gold standard" (GS).

De las 70 carpetas presentadas, 41 deben remitirse a un oftalmólogo experto en ROP, es decir, el 59% del total de la muestra. La Figura 77 muestra los resultados de todos los oftalmólogos en comparación con el "gold standard" (GS) respecto a la variable *Remitir*. El Of. 8, experto en ROP, fue el único que remitió el 85% de los casos. Los resultados del resto del grupo fueron preocupantes (7%-37%), salvo los obtenidos por el Of. 2, oftalmólogo especialista de polo anterior, que respondió correctamente al 66% de las carpetas entregadas.

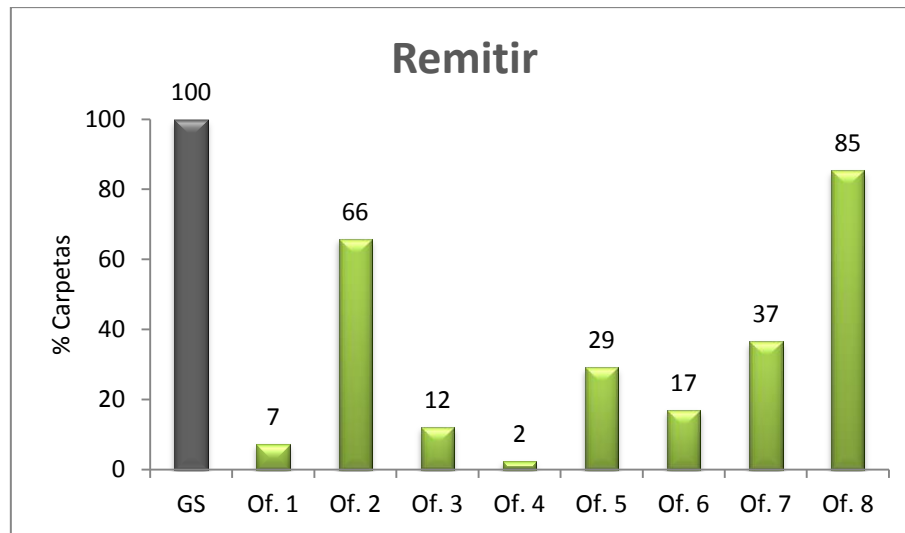


Figura 77. Representación gráfica de los resultados del porcentaje de diagnóstico de la variable *Remitir* de todos los oftalmólogos en comparación con el "gold standard" (GS).

5.2. FASE 0- Comparativa: Estudio inicial.

Como ya hemos comentado, en la Fase 0 se analizan los resultados de 8 especialistas en oftalmología y se comparan los resultados con el diagnóstico obtenido por un oftalmólogo experto en ROP mediante la técnica de oftalmoscopia indirecta considerada "gold standard".

En las Tablas 13 y 14 se indica la sensibilidad, especificidad e índice Kappa para el diagnóstico de ROP y la acción de *Remitir* (ROP Tipo 1 + ROP Tipo 2) de los 8 evaluadores respecto al diagnóstico de referencia realizado por el oftalmólogo pediátrico experto en ROP. Todos ellos presentan una alta especificidad, sin embargo la sensibilidad de los evaluadores varía notablemente. Sólo los dos oftalmólogos generales y el experto en ROP presentan una alta sensibilidad para detectar ROP.

Como se explicó en la introducción, el índice kappa ofrece una estimación del grado de acuerdo no debido al azar a partir de la proporción del acuerdo observado y la proporción del acuerdo esperado (91). El grado de concordancia, según los valores obtenidos del índice kappa es bueno (0.61-0.80) en el Of. 8 experto en ROP, los dos oftalmólogos generales, Of. 6 y Of. 7, el Of. 5 (retinólogo) y el Of. 3 especialistas de polo anterior. Sin embargo, los oftalmólogos 2 y 4, especialista de polo anterior y retinólogo respectivamente, tienen un kappa moderado (0.41-0.60) mientras que, el grado de concordancia del índice kappa del Of. 1, especialista de polo anterior, es ligero (0.21-0.40).

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad e índice kappa de todos los evaluadores para la variable diagnóstico ROP.

	Oftalmólogos (Especialidad)	Sensibilidad (%) (Error estándar)	Especificidad (%) (Error estándar)	Kappa (Error estándar)
Of.1	Polo anterior	49 (7)	100 (0)	0.3655 (0.0786)
Of.2	Polo anterior	70 (7)	100 (0)	0.5808 (0.0903)
Of.3	Polo anterior	74 (6)	100 (0)	0.6243 (0.0871)
Of.4	Retinólogo	67 (7)	100 (0)	0.5531 (0.0878)
Of.5	Retinólogo	73 (6)	100 (0)	0.6210 (0.0876)
Of.6	General	86 (5)	83 (11)	0.6216 (0.1197)
Of.7	General	82 (6)	100 (0)	0.7273 (0.0816)
Of.8	Retinólogo (ROP)	88 (5)	95 (5)	0.7771 (0.0788)

En la Tabla 14 se presentan los resultados de la variable *Remitir* de todos los evaluadores. En este caso, el Of. 2, especialista de polo anterior, obtiene una alta sensibilidad y especificidad; incluso supera los valores obtenidos por el Of. 8 experto en ROP. En esta ocasión, los resultados de sensibilidad y especificidad del Of. 6 (oftalmólogo general) son bastante bajos. El resto de evaluadores presentan especificidades muy altas, la mayoría de ellos del 100%, sin embargo las sensibilidades son muy bajas (no superan el 40% en el mejor de los casos). Respecto al índice kappa, sólo el Of. 2 obtiene valores buenos (0.61-0.80) le sigue el Of. 8 experto en ROP que tiene resultados moderados (0.41-0.60); el grado de concordancia de los oftalmólogos 5 y 7 es ligero (0.21-0.40) y el resto del grupo obtiene resultados malos (< 0.20).

Tabla 14. Sensibilidad, especificidad e índice kappa de todos los evaluadores para la variable *Remitir* (ROP Tipo 1+2).

	Oftalmólogo (Especialidad)	Sensibilidad (%) (Error estándar)	Especificidad (%) (Error estándar)	Kappa (Error estándar)
Of. 1	Polo anterior	8 (4)	100 (0)	0.0638 (0.0368)
Of. 2	Polo anterior	87 (6)	81 (8)	0.6808 (0.0975)
Of. 3	Polo anterior	12 (5)	100 (0)	0.1032 (0.0461)
Of. 4	Retinólogo	2 (2)	100 (0)	0.0203 (0.0203)
Of. 5	Retinólogo	30 (7)	100 (0)	0.2609 (0.0722)
Of. 6	General	23 (8)	43 (19)	-0.1657 (0.1147)
Of. 7	General	37 (8)	97 (3)	0.2942 (0.0813)
Of. 8	Retinólogo (ROP)	85 (6)	59 (9)	0.4536 (0.1080)

Por lo tanto, sólo el Of. 8 experto en ROP, obtiene resultados tolerables en ambas variables, diagnóstico ROP y *Remitir*.

Por otro lado, en el análisis estadístico, para evaluar la concordancia intraobservacional se enviaron aleatoriamente 13 carpetas repetidas 3 veces y 4 carpetas repetidas 5 veces. Se debe recordar que la concordancia intraobservacional se expresa como el cociente entre número de casos concordantes dividido por los casos presentados. Para una mejor comprensión del texto se presenta el siguiente ejemplo; si se presenta 5 veces la misma carpeta, y en una ocasión es discordante la lectura, se considera una concordancia de un 80%. Posteriormente, una vez obtenidos los resultados de todos los casos repetidos se obtiene el valor medio para cada especialista.

A continuación, se muestra en la Tabla 15 los resultados de cada evaluador (3 oftalmólogos especialistas en polo anterior, 2 retinólogos, 2 oftalmólogos generales y un

RESULTADOS

oftalmólogo pediátrico experto en ROP). La concordancia intraobservacional fue excelente en las respuestas de todos ellos, obteniendo valores entre el 82 y el 98%.

Tabla 15. Concordancia intraobservacional de las carpetas repetidas aleatoriamente para la variable diagnóstico ROP.

	Oftalmólogos (Especialidad)	Concordancia intraobservacional (%)
Of. 1	Polo anterior	90
Of. 2	Polo anterior	90
Of. 3	Polo anterior	98
Of. 4	Retinólogo	91
Of. 5	Retinólogo	95
Of. 6	General	82
Of. 7	General	98
Of. 8	Retinólogo Experto ROP	98

5.3. FASE 1- Descriptiva: Estudio de evaluación según tipo de experto en visión.

En esta fase un total de 30 carpetas con diagnóstico de enfermedad de ROP fueron interpretadas independientemente por 3 grupos de profesionales sanitarios en oftalmología o en visión. El Grupo A estaba formado por 8 oftalmólogos; Grupo B, se compuso por 5 optometristas expertos en visión y el Grupo C, estuvo formado por 2 oftalmólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro.

Acorde con el diagnóstico mediante oftalmoscopia indirecta (OBI) realizado por el observador de referencia ("gold standard"), el 47% de las imágenes digitales presentaban ROP Tipo 1, el 3% ROP Tipo 2 y el 50% ROP moderada (Tipo 3). Por tanto, el porcentaje de carpetas denominadas *Remitir* suman el 50%, estas últimas corresponden a ROP Tipo 1 + Tipo 2 que corresponden a los casos que se deben *Remitir* a un oftalmólogo pediátrico experto en ROP. Se quiere destacar que, a diferencia de la Fase inicial, en esta etapa todas las carpetas evaluadas presentan siempre algún grado de ROP.

A continuación se representa de forma independiente los resultados de los evaluadores de cada grupo que participaron en esta fase. Al igual que en la primera parte de los resultados, se distinguen dos tipos de gráficas:

- **Respuestas Evaluador:** según los resultados obtenidos por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta (GS), de las 30 carpetas entregadas 14 contienen ROP Tipo 1, 1 carpeta presenta ROP Tipo 2 y 15 carpetas contienen ROP moderada (ROP Tipo 3). De las 30 carpetas, 15 se deben *Remitir* al oftalmólogo experto en ROP, que corresponde a los casos que contiene ROP Tipo 1 y ROP Tipo 2. Las barras de color representan las respuestas del evaluador, en rojo se describen los tipos de ROP y en verde los casos que remite. Al igual que se hizo en el apartado anterior, las barras grises son las respuestas obtenidas por el GS. Se quiere destacar que, en esta gráfica las respuestas del evaluador son independientes del resultado por GS, por lo que las repuestas pueden ser correctas o incorrectas. Los casos sin diagnóstico (SD) son las carpetas que el evaluador no contesta.
- **Análisis Resultados:** en este diagrama de barras se comparan los resultados del evaluador con el GS. Se distinguen 3 columnas, la primera son los casos

RESULTADOS

coincidentes, carpetas que según el GS presentan ROP Tipo 1 y el evaluador diagnostica correctamente la enfermedad. La segunda columna corresponde a los casos que según el GS no contienen ROP Tipo 1, pero el evaluador responde que sí lo tienen; esta columna representa errores que darán lugar a mayor gasto hospitalario. La tercera columna son los casos más peligrosos, ya que corresponde a los casos que el GS diagnostica ROP Tipo 1 y el evaluador no los detecta.

El mismo procedimiento se realiza para la variable *Remitir*, que son los casos con ROP Tipo 1 + ROP Tipo 2.

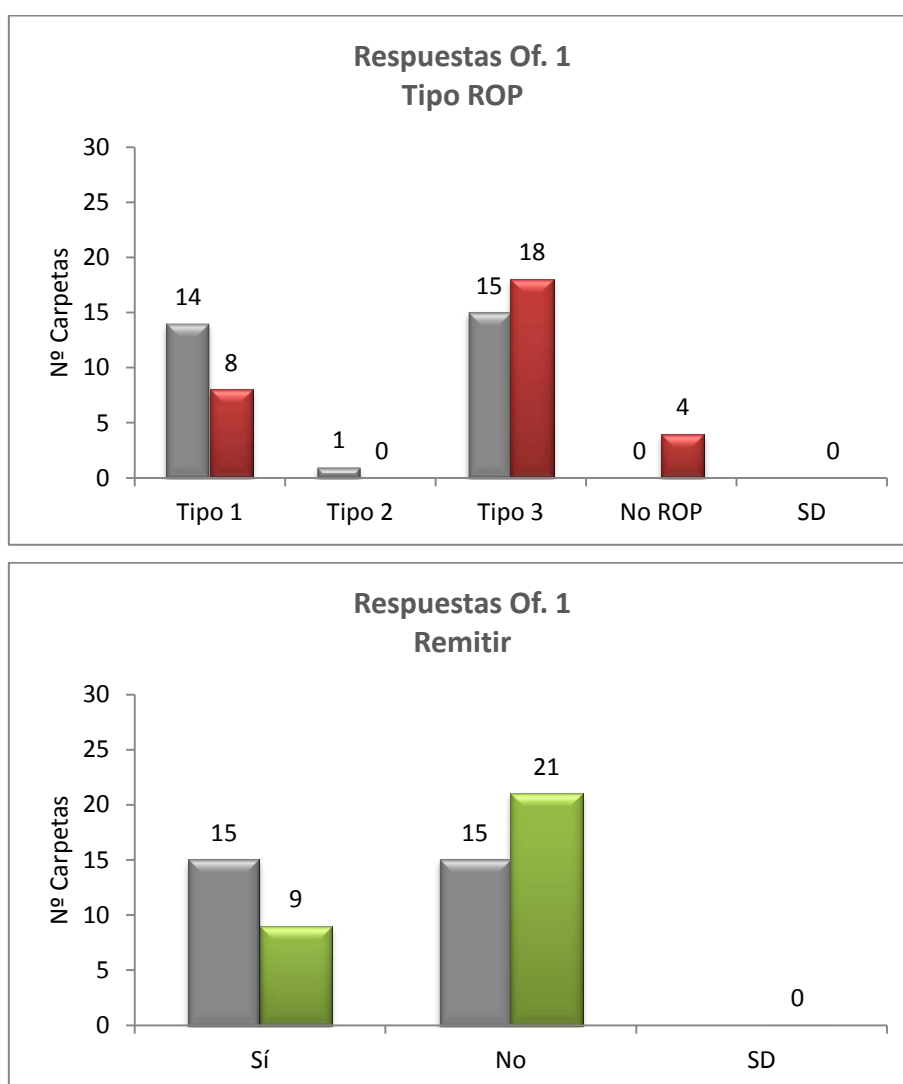
En esta fase se analizan con detalle estas dos variables (ROP Tipo 1 y *Remitir*) ya que son los casos más graves, que requieren tratamiento en las 72 horas siguientes o revisiones periódicas, por lo que es de especial interés que se detecten correctamente.

5.3.1. Resultados Grupo A: Médicos Oftalmólogos.

El Grupo A está formado por 8 oftalmólogos con especialidades distintas: 3 oftalmólogos especialistas en polo anterior, 3 oftalmólogos especialistas en polo posterior (retinólogos) y 2 oftalmólogos generales. Todos los oftalmólogos de esta fase participaron en la Fase 0, salvo el Of. 8 que es un nuevo retinólogo que participó en el estudio. A continuación, se representan los resultados de los evaluadores de este grupo para detectar ROP Tipo 1 y ROP Tipo 1+2 (*Remitir*).

5.3.1.1. Resultados Oftalmólogo 1 (Oftalmólogo Polo Anterior).

De las 30 carpetas entregadas 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico obtenido por el observador de referencia ("gold standard"). En la Figura 78 se muestran los resultados del Of. 1, responde que 8 carpetas presentan ROP Tipo 1 y 18 carpetas tiene ROP Tipo 3. A pesar de que, se les aclaró a los evaluadores que, todas las carpetas entregadas presentaban algún grado de ROP, el Of. 1 expresa que 4 de ellas no presentan ROP. Además, los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, sin embargo, el Of. 1 sólo remite 9 carpetas (Figura 78).

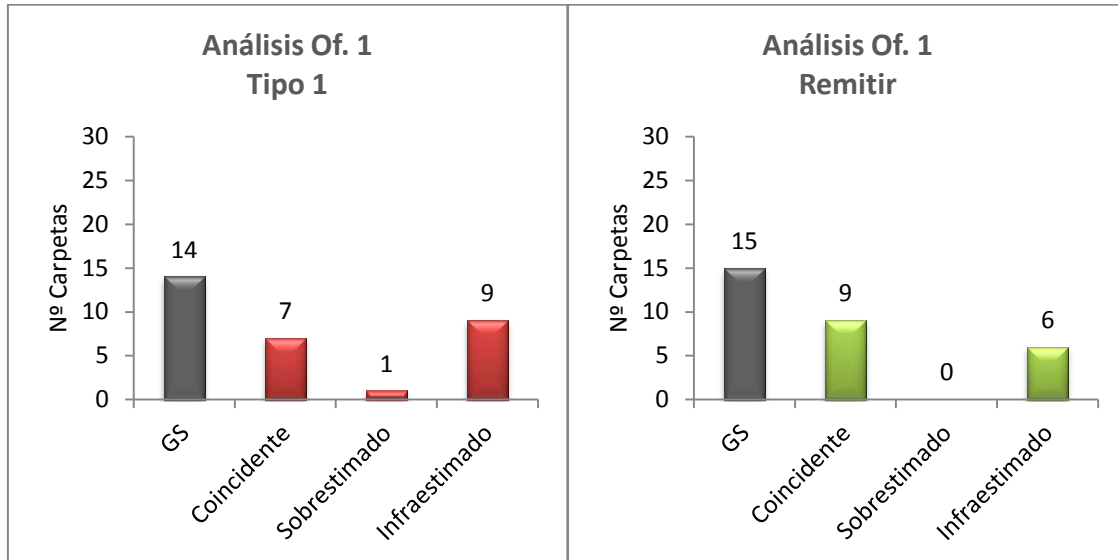


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 78. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 1 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las respuestas del Of. 1 que sólo remite 9 carpetas.

RESULTADOS

De los 14 casos que presentan ROP Tipo 1, el Of. 1, especialista de polo anterior, contesta correctamente 7 carpetas. El resto de resultados del Of. 1 infraestiman las respuestas del GS, salvo un caso que sobrediagnostica. De las 15 carpetas que el "gold standard" remite al experto en ROP, el Of. 1 responde correctamente 9 carpetas e infraestima el resto (Figura 79).

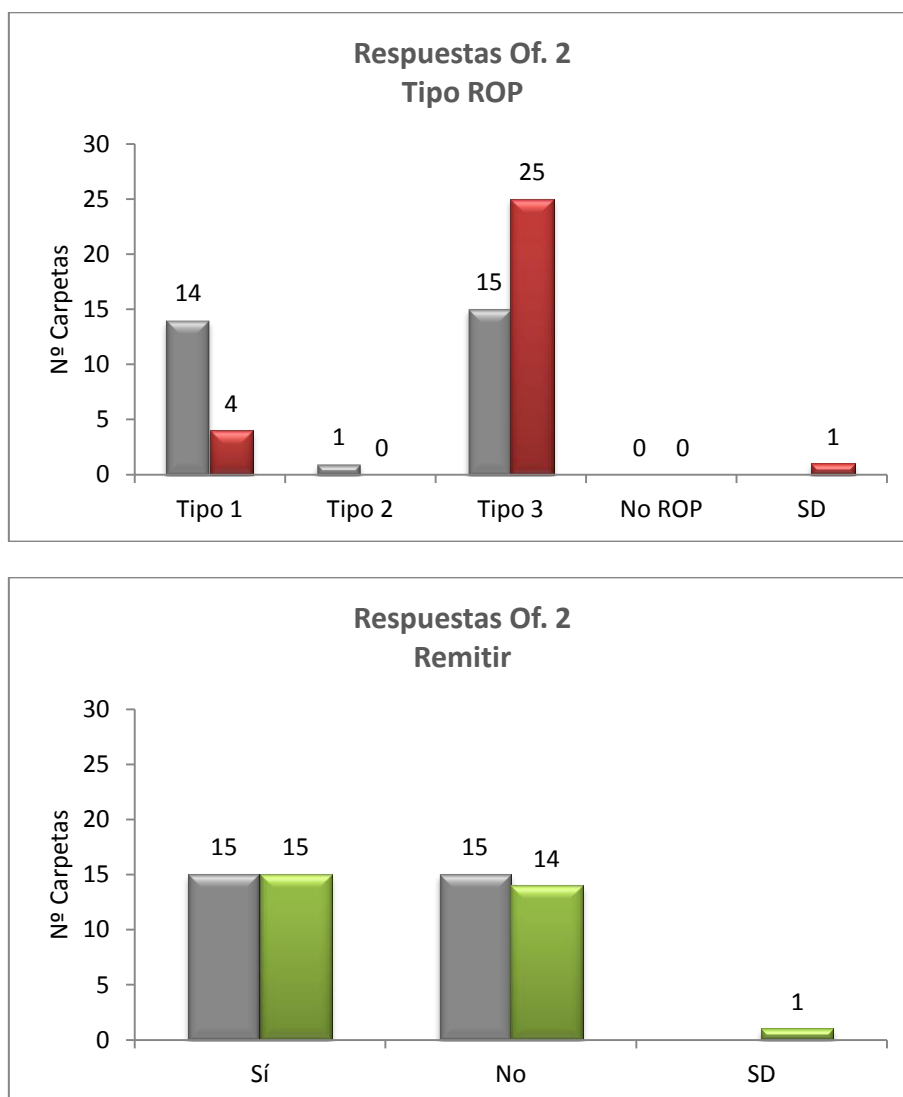


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 79. Representación gráfica de los resultados del Of. 1 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.2. Resultados Oftalmólogo 2 (Oftalmólogo Polo Anterior).

Los resultados del "gold standard" muestran que 14 carpetas tienen ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3. De las 30 carpetas entregadas, el Of. 2 responde que 4 carpetas tienen ROP Tipo 1, 25 tienen ROP Tipo 3 y deja un caso sin diagnosticar. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 2 remite 15 carpetas y deja un caso sin diagnosticar (Figura 80).

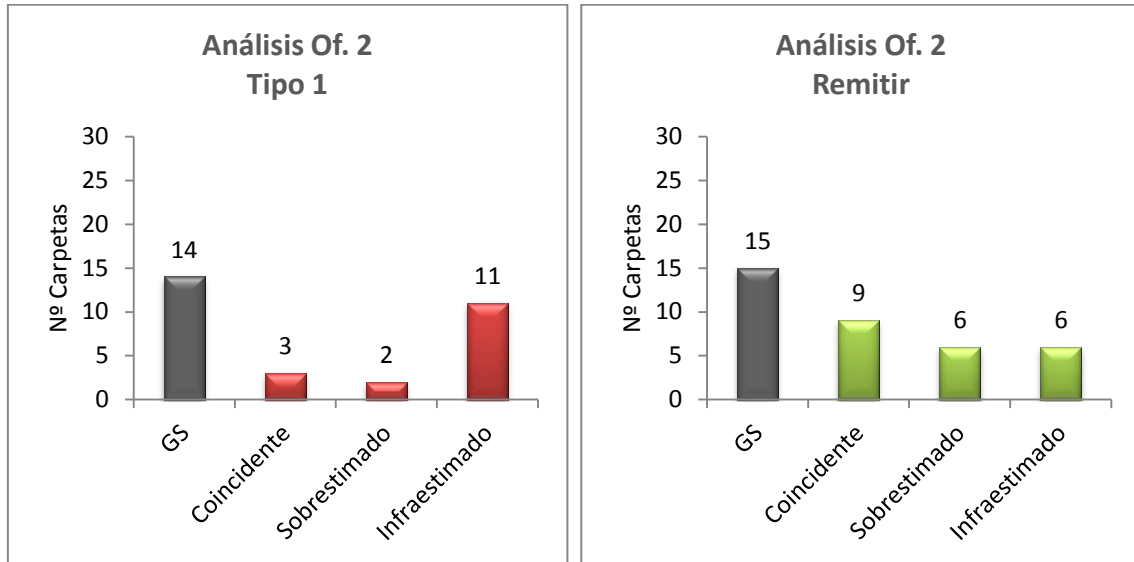


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 80. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 2 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del Of. 2.

RESULTADOS

El Of. 2, especialista de polo anterior, sólo detectó 3 carpetas con ROP Tipo 1, sobrestimó 2 casos e infraestimó 11 carpetas. De las 30 carpetas que se evaluaron, el "gold standard" remitió 15, sin embargo, el Of. 2 remitió correctamente 9 carpetas, sobrestimó 6 e infraestimó 6 casos (Figura 81).

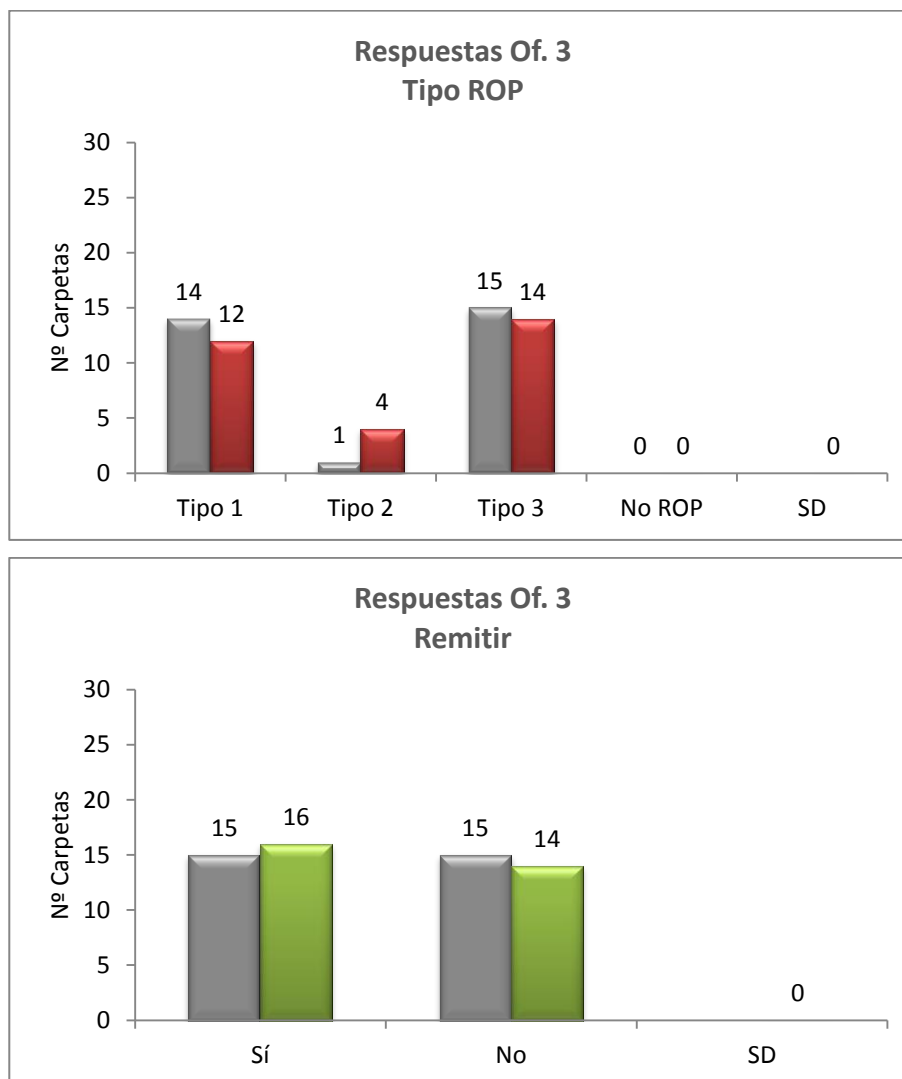


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 81. Representación gráfica de los resultados del Of. 2 para detectar A) Tipo 1 y B) *Remitir* a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.3. Resultados Oftalmólogo 3 (Oftalmólogo Polo Anterior).

Respecto a los resultados obtenidos con el "gold standard" (Barras grises), el Of. 3 responde que, de las 30 carpetas entregadas, 12 presentan ROP Tipo 1, 4 ROP Tipo 2 y 14 ROP Tipo 3. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, el Of. 3 remite 16 de las 30 carpetas que evaluó (Figura 82).

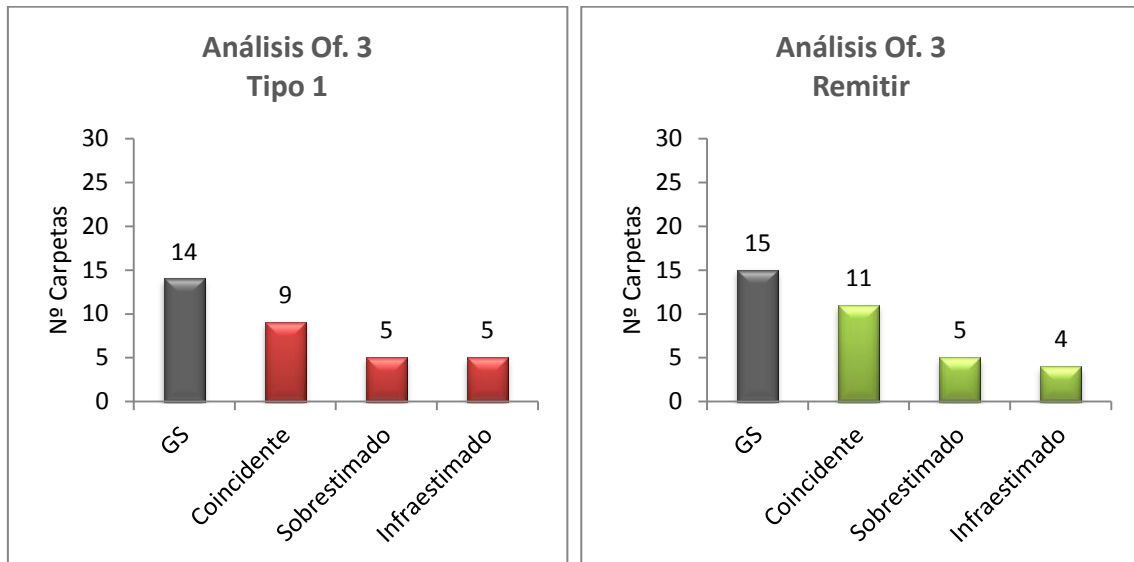


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 82. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 3 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del Of. 3.

RESULTADOS

Los resultados del Of. 3, especialista de polo anterior, se analizan en la Figura 83. El Of. 3 diagnostica correctamente 9 casos y sobrestima 5, el problema son los 5 casos que infraestima. A la hora de *Remitir* coincide con el GS en 11 carpetas, sobrestima 5 e infraestima 4 de las 30 carpetas evaluadas.

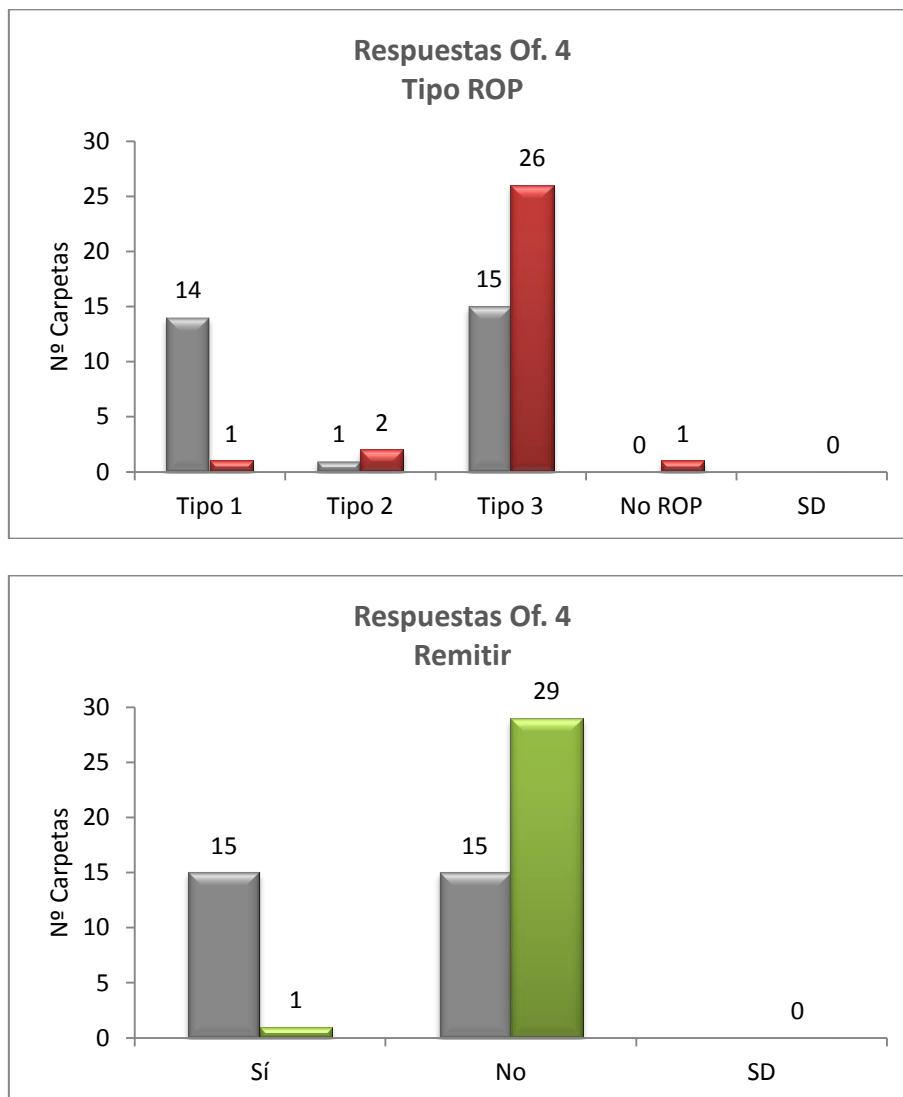


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 83. Representación gráfica de los resultados del Of. 3 para detectar A) Tipo 1 y B) *Remitir* a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.4. Resultados Oftalmólogo 4 (Retinólogo).

En la Figura 84 se muestran los resultados del Of. 4, responde que 1 carpeta contiene ROP Tipo 1 y 2 carpetas presentan ROP Tipo 2 y 26 tienen ROP Tipo 3. A pesar de que todas las carpetas entregadas presentaban algún grado de ROP, el Of. 4 dice que 1 de ellas no lo tiene. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, sin embargo, el Of. 4 sólo remite 1 (Figura 84).

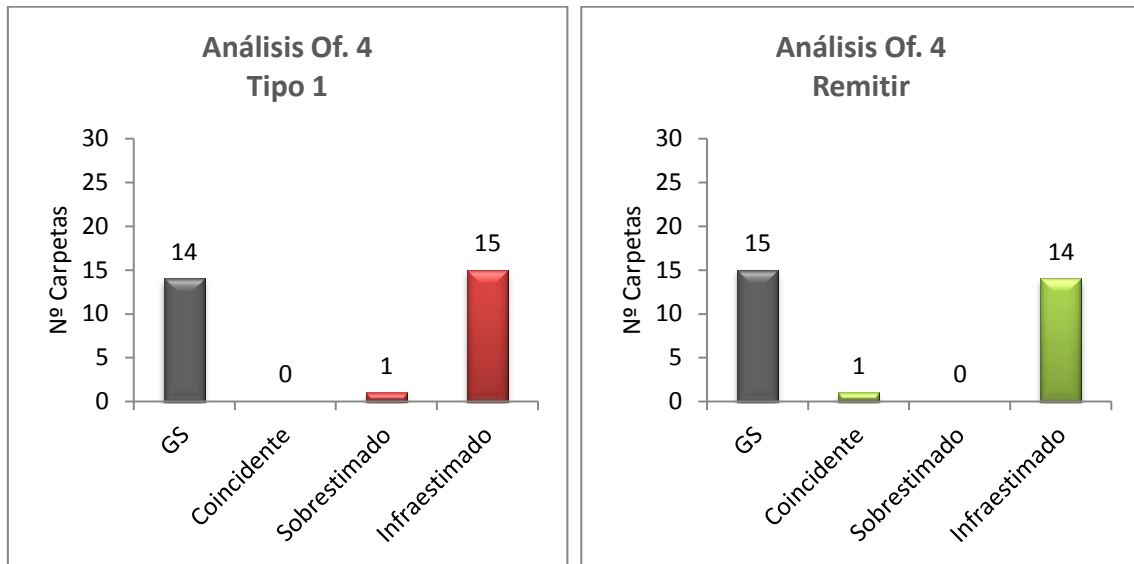


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 84. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 4 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las respuestas del Of. 4.

RESULTADOS

El Of. 4, retinólogo no experto en ROP, no detectó correctamente ningún caso de ROP Tipo 1 y sólo sobrestimó una carpeta. En la variable Remitir sólo coincide con el GS en un caso. En la Figura 85 se observa cómo se infraestiman la mayoría de los casos tanto para ROP Tipo 1 como para *Remitir*.

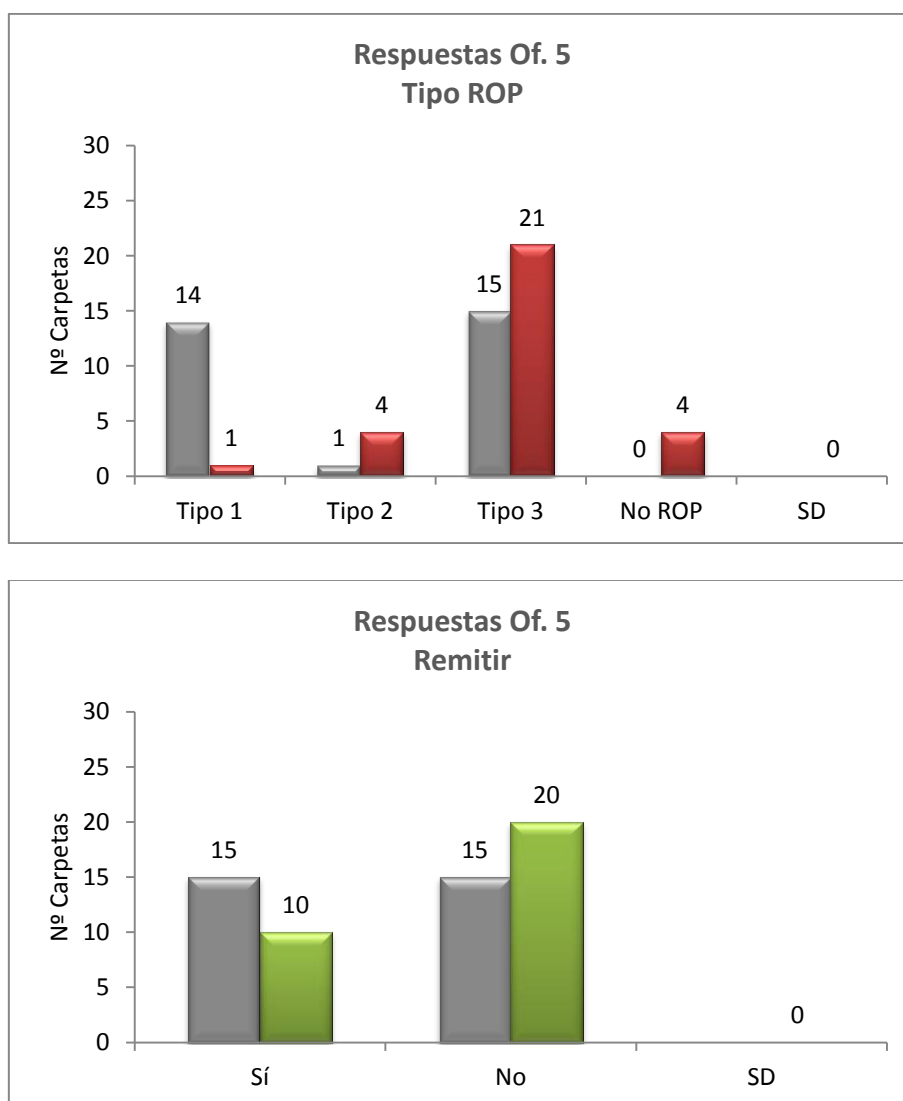


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 85. Representación gráfica de los resultados del Of. 4 para detectar A) Tipo 1 y B) *Remitir* a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.5. Resultados Oftalmólogo 5 (Retinólogo).

Los resultados del "gold standard" muestran que 14 carpetas contienen ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3. De las 30 carpetas entregadas, el Of. 5 responde que 1 carpeta contiene ROP Tipo 1, 4 presentan ROP Tipo 2 y 21 contienen ROP Tipo 3. A pesar de que se a todos los evaluadores se les informó que todas las carpetas presentaban algún grado de ROP, el Of. 5 responde que 4 de ellas no tiene enfermedad ROP. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 5 remite 10 carpetas y no deja casos sin diagnosticar para ninguna de las dos variables. (Figura 85).

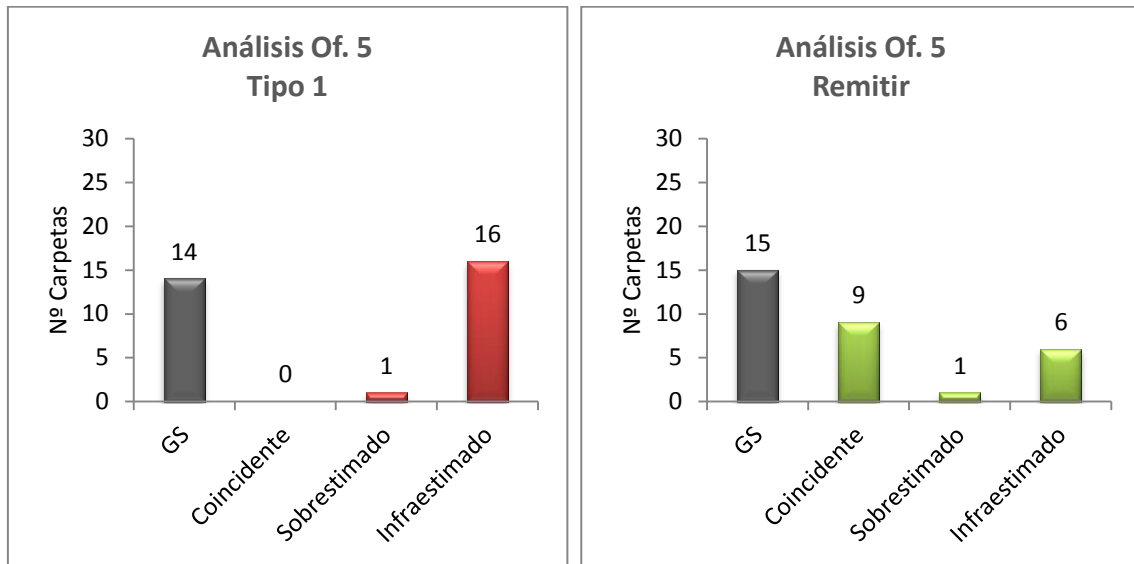


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 85. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 5 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del Of. 5.

RESULTADOS

El Of. 5, especialista de polo posterior, no diagnosticó correctamente ningún caso de ROP Tipo 1 e infraestimó la mayoría de los casos, sobrestimando sólo una carpeta. De las 30 carpetas que se evaluaron, el "gold standard" remitió 15, sin embargo, el Of. 5 remitió correctamente 9 carpetas, sobrestimó 1 caso e infraestimó 6 carpetas (Figura 86).

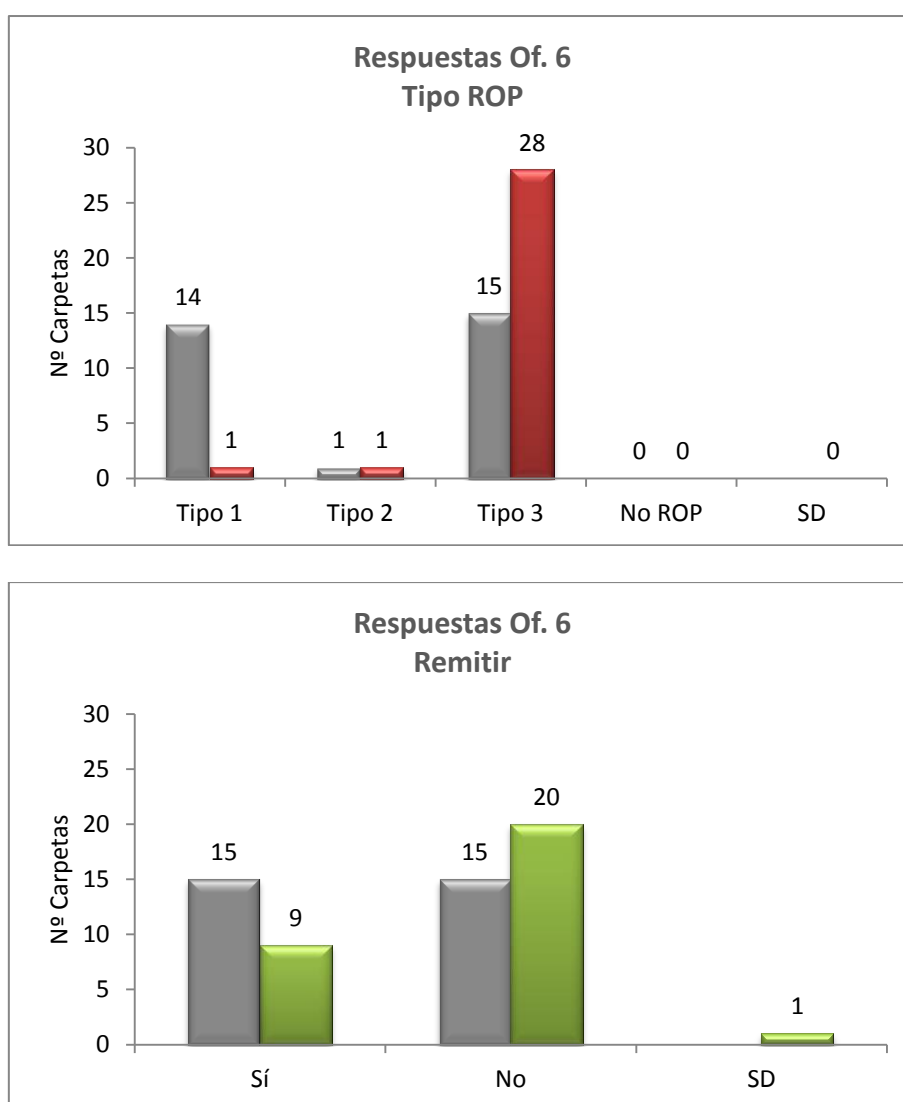


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 86. Representación gráfica de los resultados del Of. 5 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.6. Resultados Oftalmólogo 6 (Oftalmólogo general).

De las 30 carpetas entregadas 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico con "gold standard". En la Figura 87 se muestran los resultados del Of. 6, responde que 1 carpeta tiene ROP Tipo 1, otra carpeta contiene ROP Tipo 2 y el resto de carpetas, 28, presentan ROP Tipo 3. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, sin embargo, el Of. 6 sólo remite 9 carpetas y deja un caso sin diagnosticar (Figura 87).

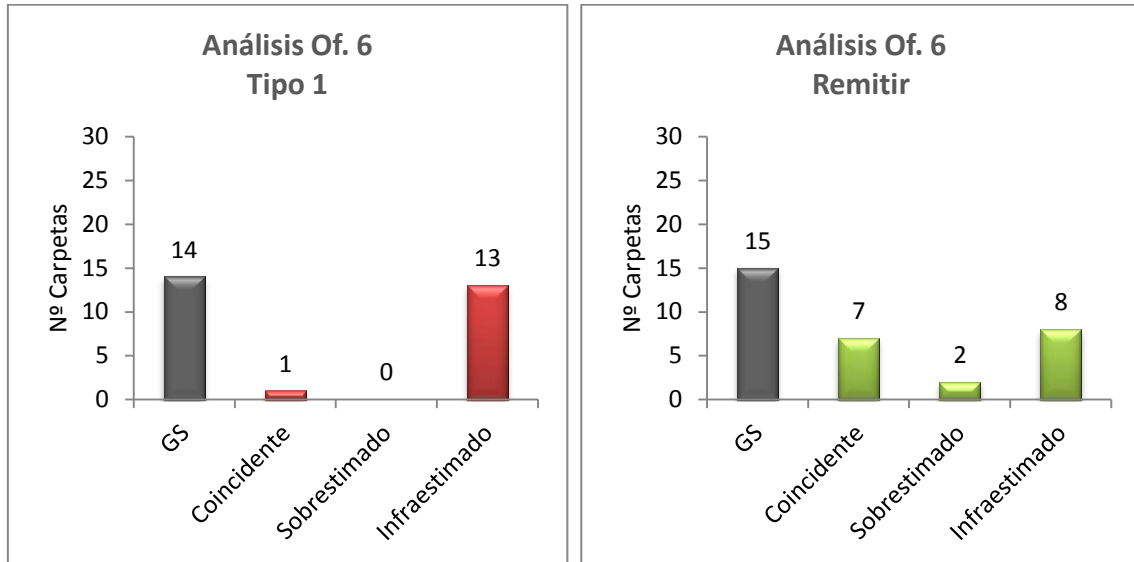


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 87. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 6 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del Of. 6.

RESULTADOS

De los 14 casos que presentan ROP Tipo 1, el Of. 6, oftalmólogo general, sólo contesta correctamente un caso e infraestima 13 carpetas. De las 15 carpetas que el "gold standard" remite al experto en ROP, el Of. 6 responde correctamente 7 casos y sobrestima 2 carpetas. Los casos peligrosos son los 8 casos que infraestima (Figura 88).

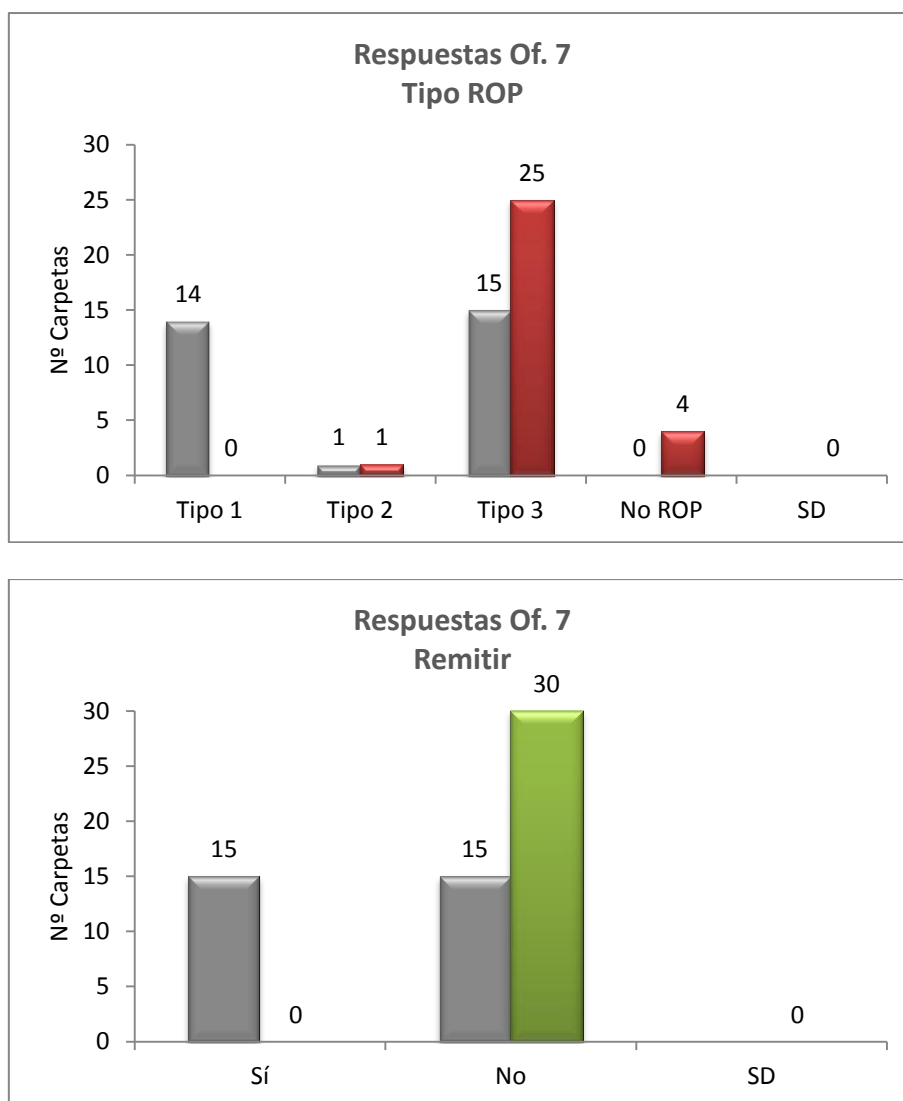


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 88. Representación gráfica de los resultados del Of. 6 para detectar A) Tipo 1 y B) *Remitir* a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.7. Resultados Oftalmólogo 7 (Oftalmólogo general).

Los resultados del "gold standard" muestran que 14 carpetas tienen ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3. De las 30 carpetas entregadas, el Of. 7 responde que 1 carpeta contiene ROP Tipo 2 y 25 presentan ROP Tipo 3. A pesar de que todas las carpetas contiene algún grado de ROP, el Of. 7 responde que 4 carpetas no tienen enfermedad de ROP. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 7 no remite ningún caso (Figura 89).

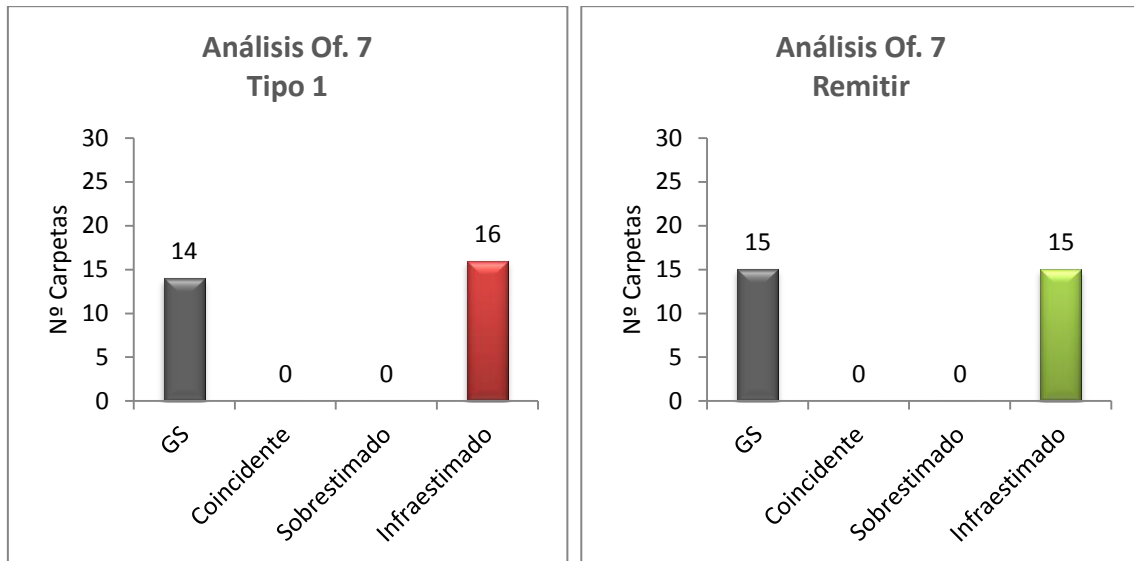


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 89. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 7 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del Of. 7.

RESULTADOS

Los resultados del Of. 7, oftalmólogo general, se analizan en la Figura 90. El Of. 7 infraestima todos los casos de ROP Tipo 1 y todos los casos que debe *Remitir*.

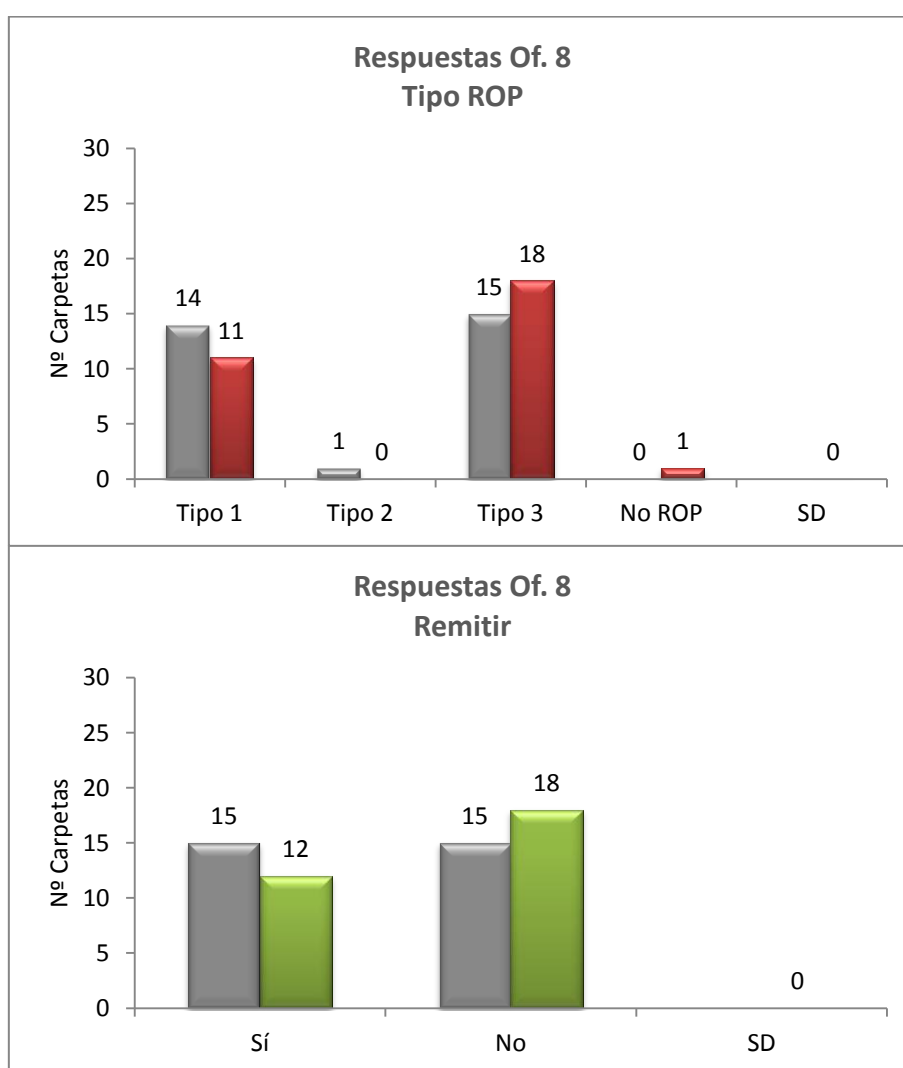


GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 90. Representación gráfica de los resultados del Of. 7 para detectar A) Tipo 1 y B) *Remitir* a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.1.8. Resultados Oftalmólogo 8 (Retinólogo).

En esta fase el Of. 8 es un retinólogo nuevo que no participó en la fase anterior. Los resultados del "gold standard" muestran que 14 carpetas contienen ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3. De las 30 carpetas entregadas, el Of. 8 responde que 11 carpetas contienen ROP Tipo 1 y 18 presentan ROP Tipo 3. A pesar de que se a todos los evaluadores se les informó que todas las carpetas presentaban algún grado de ROP, el Of. 8 responde que 1 de ellas no tiene ROP. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el Of. 8 remite 12 carpetas y no deja casos sin diagnosticar para ninguna de las dos variables (Figura 91).

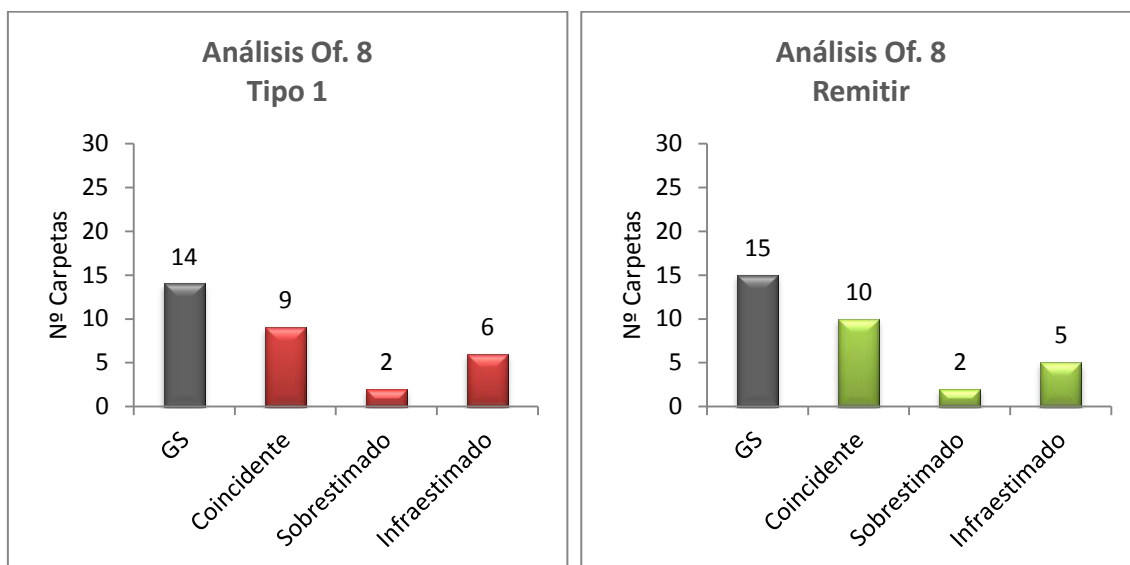


SD: sin diagnóstico. Of.: oftalmólogo.

Figura 91. Representación gráfica de las respuestas del GS y del Of. 8 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del Of. 8.

RESULTADOS

El Of. 8, especialista de polo posterior, obtiene resultados moderados en las dos variables. Diagnostica correctamente 9 casos con ROP Tipo 1 y sobrestima 2 carpetas. De las 30 carpetas que se evaluaron, el "gold standard" remite 15; el Of. 8 remite correctamente 10 carpetas, sobrestima 2 casos e infraestima 5 carpetas (Figura 92).



GS: Gold Standard. Of.: oftalmólogo.

Figura 92. Representación gráfica de los resultados del Of. 8 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

Para concluir este apartado se representan los resultados de todos los evaluadores oftalmólogos junto con los del GS en tanto por ciento (Figura 93). Se concluye que, de las 14 carpetas que contienen ROP Tipo 1, sólo los oftalmólogos 3, especialista de polo anterior, y Of. 8, retinólogo, aciertan más del 60% de los casos. El Of. 1, especialista de polo anterior, responde correctamente al 50% mientras que el Of. 2, también especialista de polo anterior, sólo coincide en un 21% con el "gold standard". Los resultados de los oftalmólogos 4, 5, 6 y 7 son alarmantes, ya que ni siquiera alcanzan un 10% de coincidencia con el diagnóstico obtenido por el experto en prematuros con oftalmoscopia indirecta ("gold standard"); estos resultados corresponden a las respuestas obtenidas por los 2 retinólogos y los 2 oftalmólogos generales del estudio.

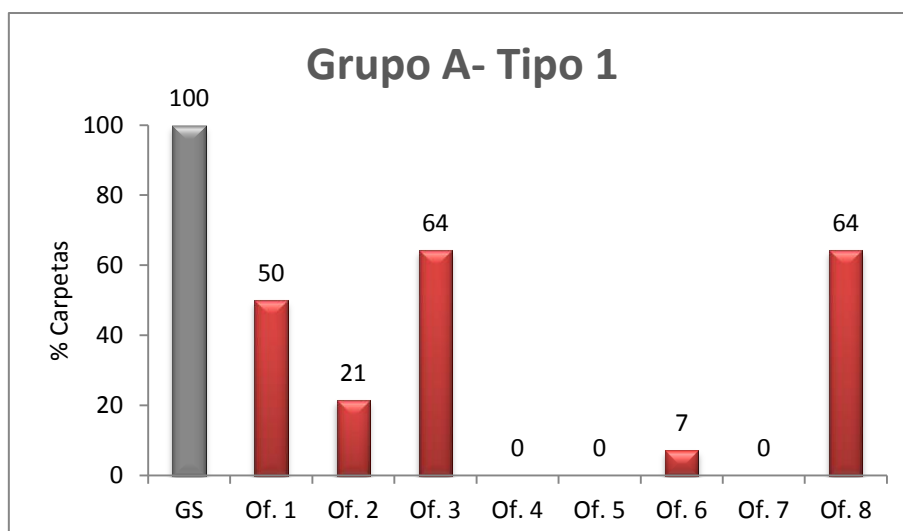


Figura 93. Representación gráfica de los resultados de todos los oftalmólogos del Grupo A en comparación con el "gold standard" (GS) para la variable diagnóstico ROP Tipo 1 en porcentaje.

La Figura 94 representa las respuestas de los oftalmólogos comparadas con el diagnóstico obtenido con oftalmoscopia indirecta ("gold standard"). De las 30 carpetas entregadas, 15 de ellas deben remitirse a un oftalmólogo experto en ROP. En este apartado, destaca el evaluador 3 que diagnostica correctamente un 73% de los casos que deben remitirse. Los resultados de la mayoría de los evaluadores son moderados (60%-63%), salvo los resultados del Of. 4, retinólogo y del Of. 7, oftalmólogo general, que fueron alarmantes (<10%). Por su parte, el evaluador 6, oftalmólogo general, obtuvo un 47% de coincidencia con el "gold standard".

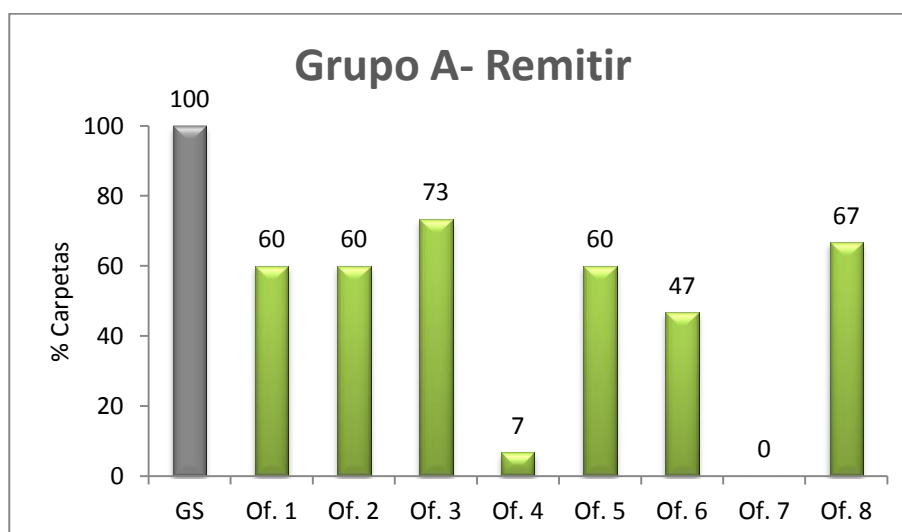


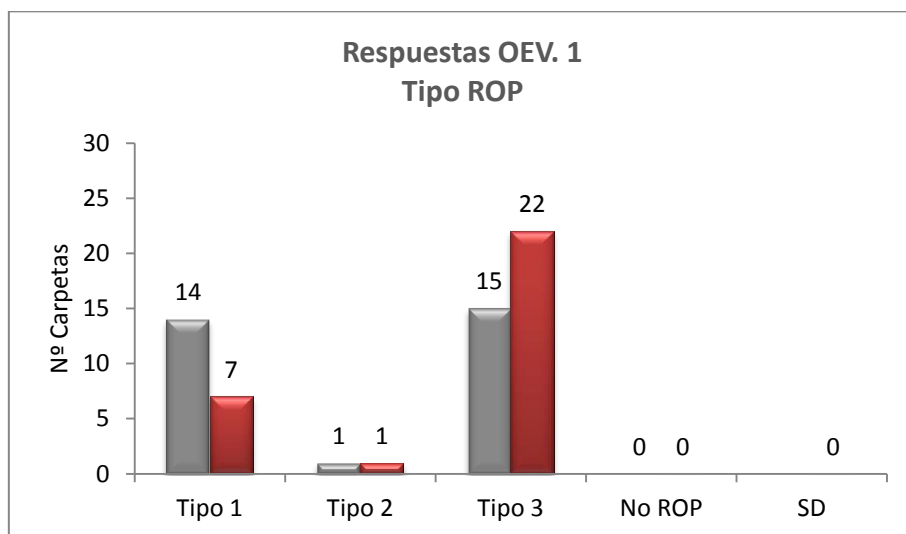
Figura 94. Representación gráfica de los resultados de todos los oftalmólogos del Grupo A en comparación con el "gold standard" (GS) para la variable Remitir en porcentaje.

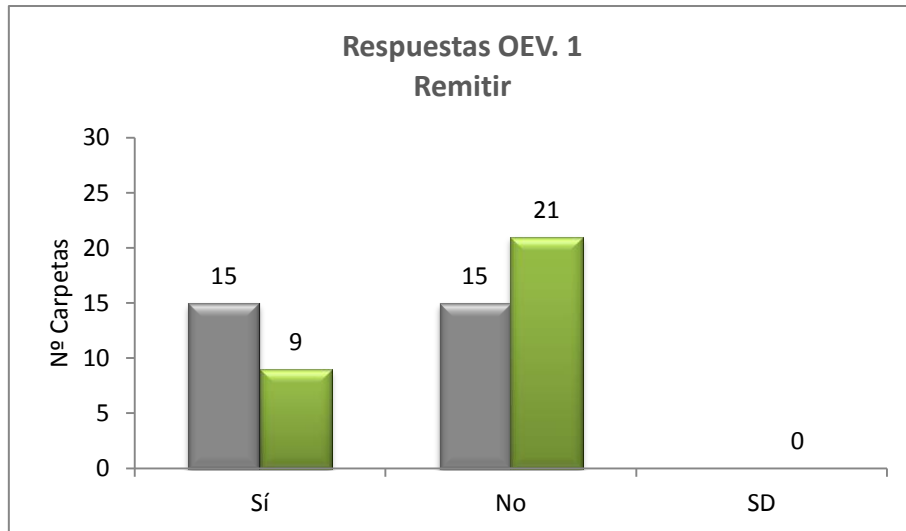
5.3.2. Resultados Grupo B: Optometrista Expertos en Visión.

El Grupo B se compone de 5 optometristas expertos en visión (EV) de la Universidad Complutense de Madrid. Para poder participar en el estudio los evaluadores de este grupo tenían que ser diplomados o licenciados con el título de Master Oficial de Óptica, Optometría y visión.

5.3.2.1. Resultados Optometrista Experto en Visión 1

De las 30 carpetas entregadas 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico con "gold standard". En la Figura 95 se muestran los resultados del OEV. 1, responde que 7 carpetas presentan ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 22 carpetas contienen ROP Tipo 3. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, sin embargo el OEV. 1 remite 9 casos (Figura 95). Para ninguna de las dos variables el OEV. 1 deja casos sin diagnosticar

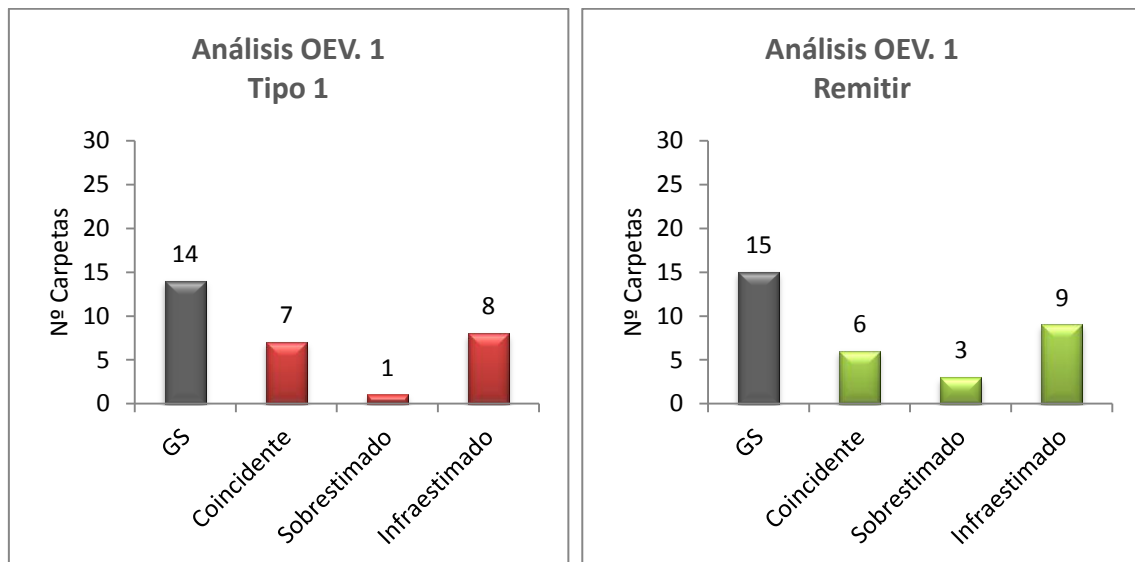




SD: sin diagnóstico. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 95. Representación gráfica de las respuestas del GS y del OEV. 1 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del OEV. 1.

Los resultados del OEV 1 se observan en la Figura 96. Para la variable ROP Tipo 1 diagnostica correctamente 7 casos y sobrestima 1, el peligro está en las 8 carpetas que infraestima el Tipo de ROP. De las 30 carpetas que se evaluaron, el "gold standard" remite 15, sin embargo, el OEV. 1 remite correctamente 6 carpetas, sobrestima 3, e infraestima 9 casos (Figura 96).

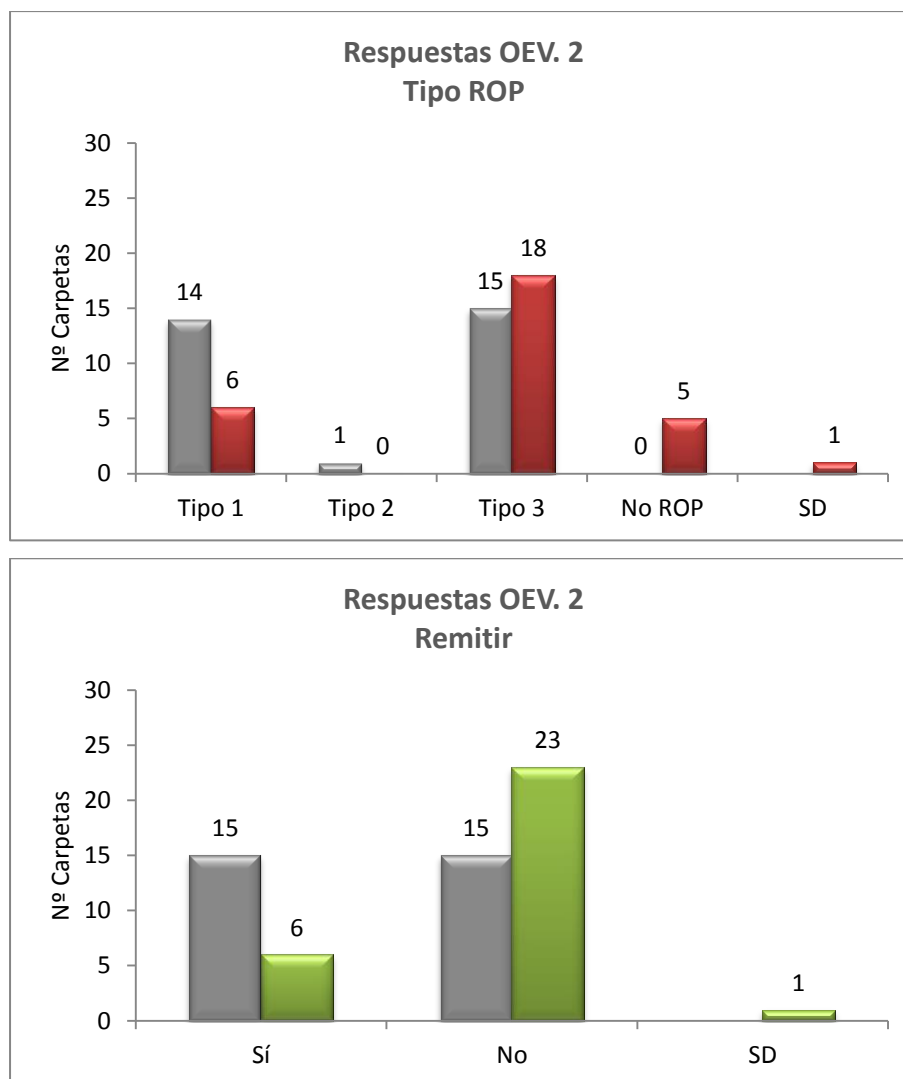


GS: Gold Standard. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 96. Representación gráfica de los resultados del OEV 1 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.2.2. Resultados Optometrista Experto en Visión 2

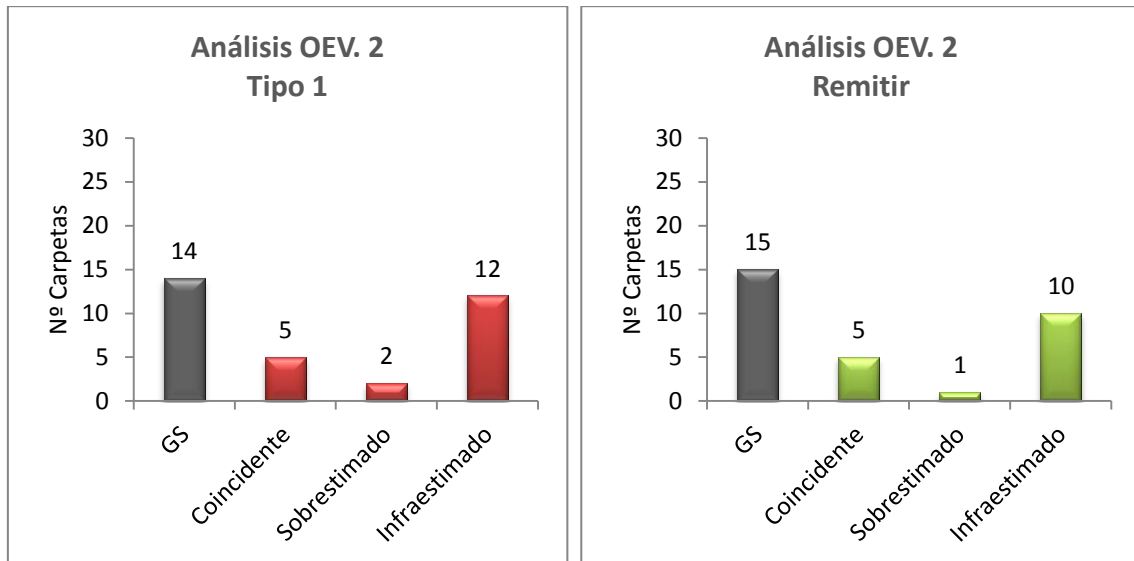
De las 30 carpetas entregadas, el OEV. 2 responde que 6 carpetas contienen ROP Tipo 1 y 18 presentan ROP Tipo 3. A pesar de que se informó a los evaluadores que todas las carpetas contiene algún grado de ROP, el OEV. 2 responde que 5 de ellas no presentan la enfermedad y deja un caso sin diagnosticar. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el OEV. 2 remite 6 carpetas y deja un caso sin diagnosticar (Figura 97).



SD: sin diagnóstico. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 97. Representación gráfica de las respuestas del GS y del OEV. 2 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del OEV. 2.

El OEV. 2, detecta correctamente 5 carpetas con ROP Tipo 1, sobrestima 2 casos e infraestima 12. De los 15 casos que remite el GS, el OEV. 2 coincide en el diagnóstico en 5 y sobrestima 1 caso.

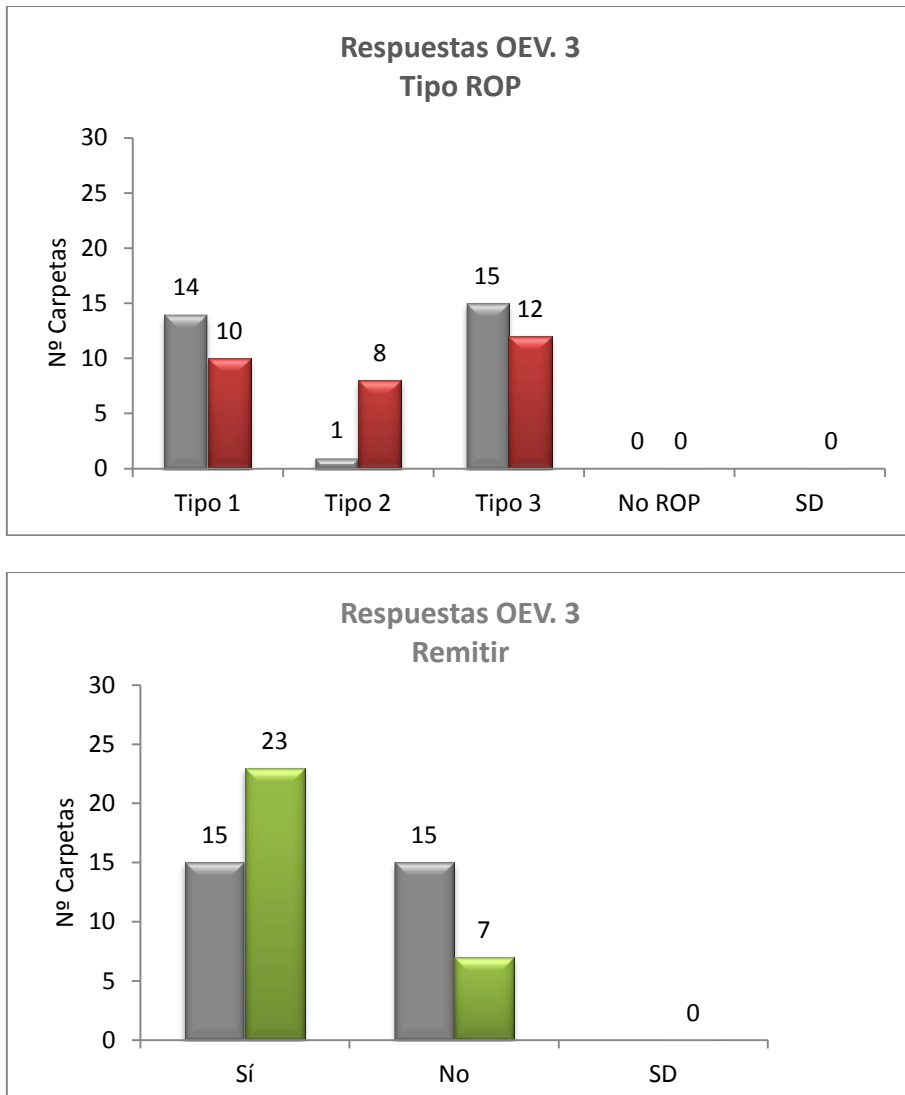


GS: Gold Standard. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 98. Representación gráfica de los resultados del OEV 2 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.2.3. Resultados Optometrista Experto en Visión 3

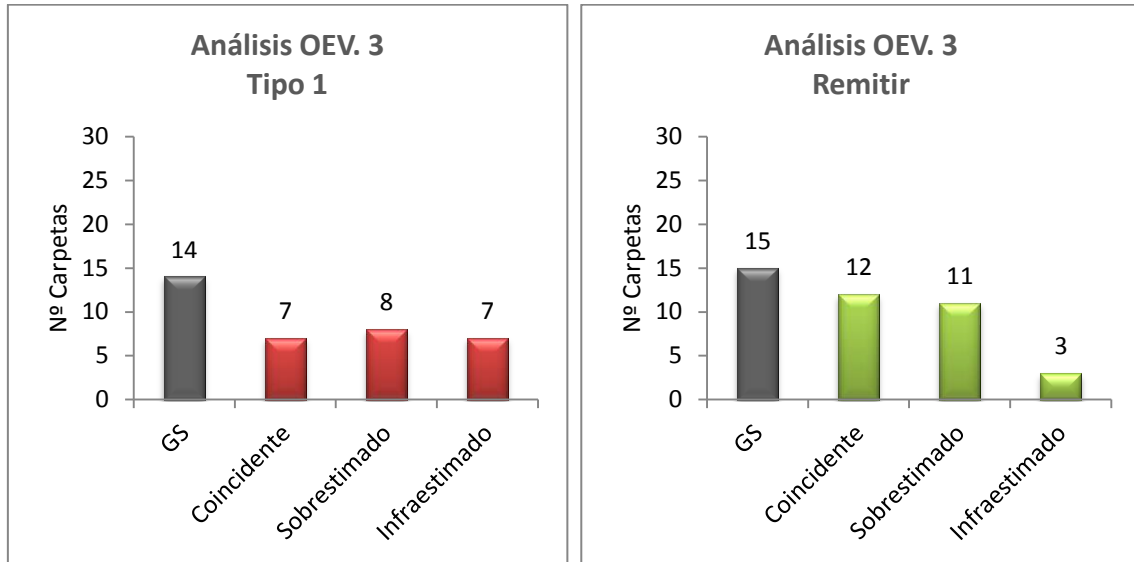
Los resultados del "gold standard" muestran que 14 carpetas contienen ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3. De las 30 carpetas entregadas, el OEV. 3 responde que 10 carpetas contienen ROP Tipo 1, 8 casos presentan ROP Tipo 2 y 12 presentan ROP Tipo 3. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el OEV. 3 remite 23 carpetas y no deja casos sin diagnosticar para ninguna de las dos variables (Figura 99).



SD: sin diagnóstico. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 99. Representación gráfica de las respuestas del GS y del OEV. 3 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del OEV. 3.

Los resultados del OEV. 3 se representan en la Figura 100. De los 14 casos que presentan ROP Tipo 1, el EV. 3, diagnostica correctamente 7 casos con ROP Tipo 1 y sobreestima 8 carpetas. De las 15 carpetas que el "gold standard" remite al experto en ROP, el OEV. 3 es muy conservador y, a pesar de que remite correctamente 12 casos, sobreestima 11 carpetas.

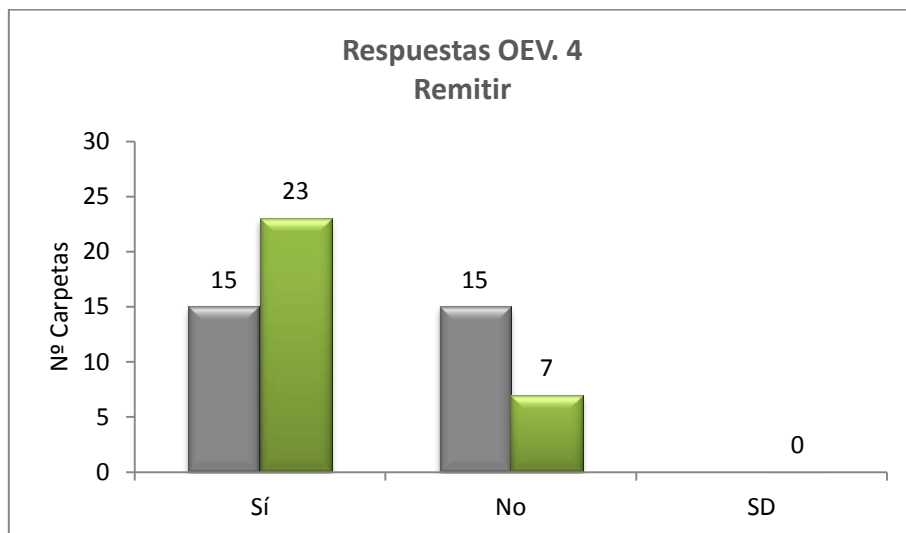
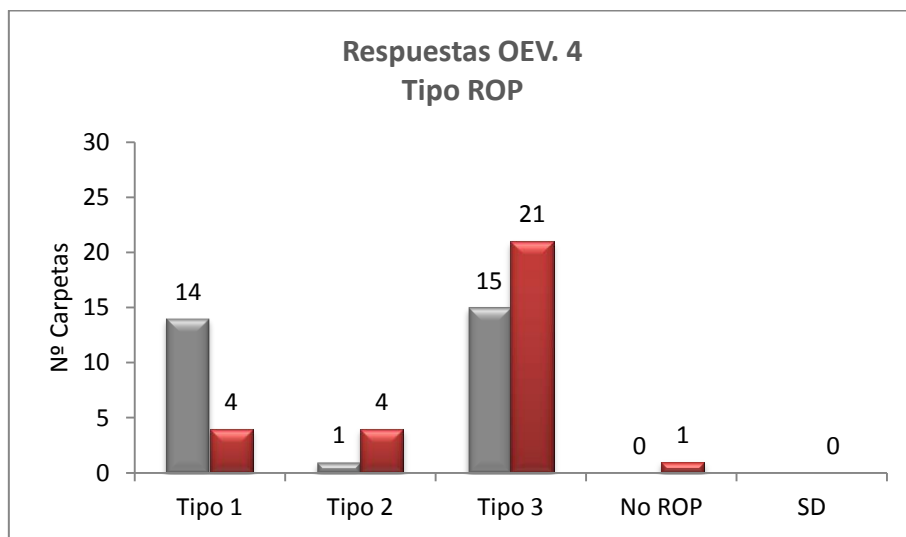


GS: Gold Standard. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 100. Representación gráfica de los resultados del OEV 3 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.2.4. Resultados Optometrista Experto en Visión 4

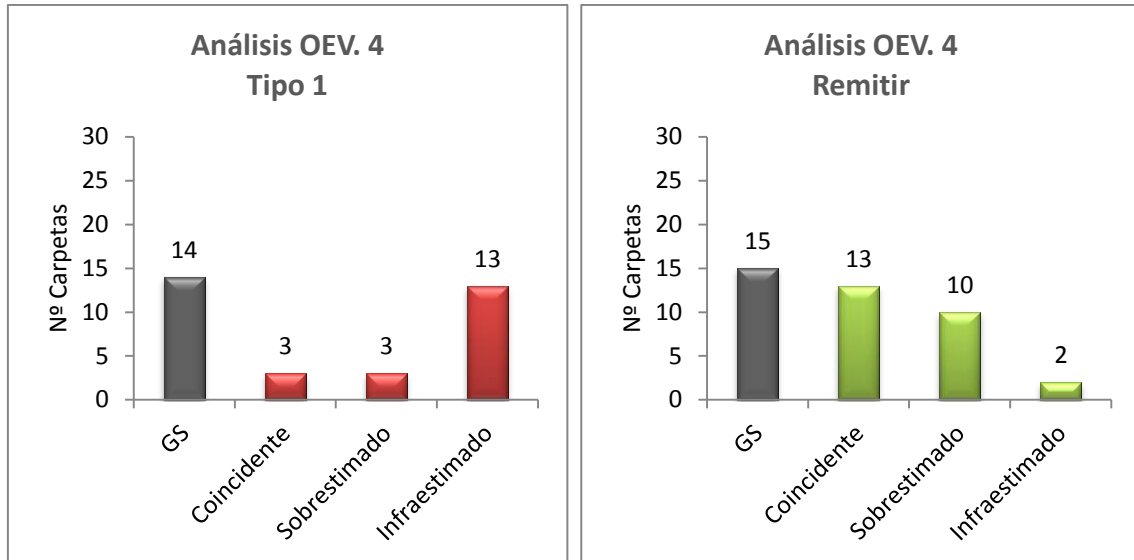
De las 30 carpetas entregadas 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico con "gold standard". En la Figura 101 se muestran los resultados del OEV. 4, responde que 4 carpetas tiene ROP Tipo 1, otras 4 carpetas contienen ROP Tipo 2 y 21 carpetas presentan ROP Tipo 3. A pesar de que se les informó que todas las carpetas contiene algún grado de ROP, el OEV. 4 responde que una de ellas no presenta la enfermedad. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, sin embargo, el EV. 4 remite 23 carpetas y no deja casos sin diagnosticar (Figura 101).



SD: sin diagnóstico. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 101. Representación gráfica de las respuestas del GS y del OEV. 4 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del OEV. 4.

Los resultados del EV. 4 se analizan en la Figura 102. El EV. 4 infraestima la mayoría de las carpetas, sólo responde correctamente a 3 casos que presentan ROP Tipo 1 y sobrestima 3 carpetas. Respecto a la variable *Remitir* los resultados del EV. 4 son similares a los del EV. 3, remite correctamente 13 carpetas y sobrestima 10 casos.

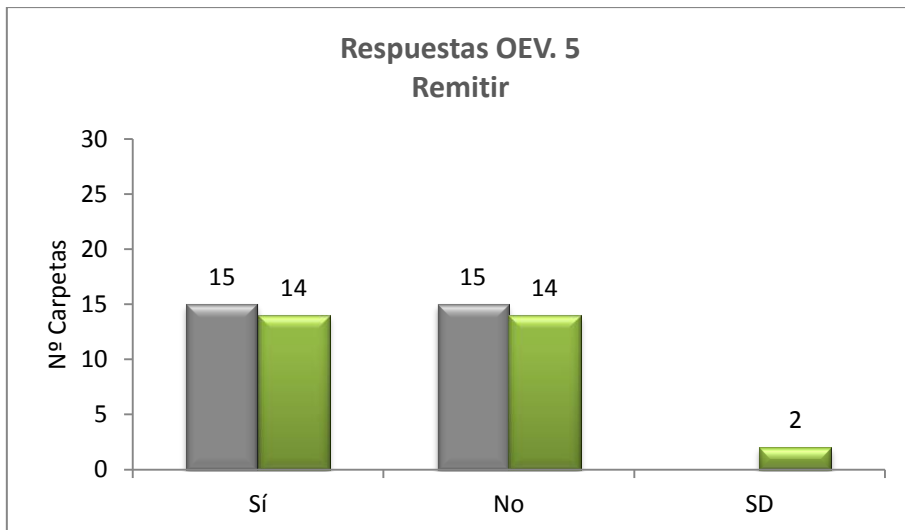
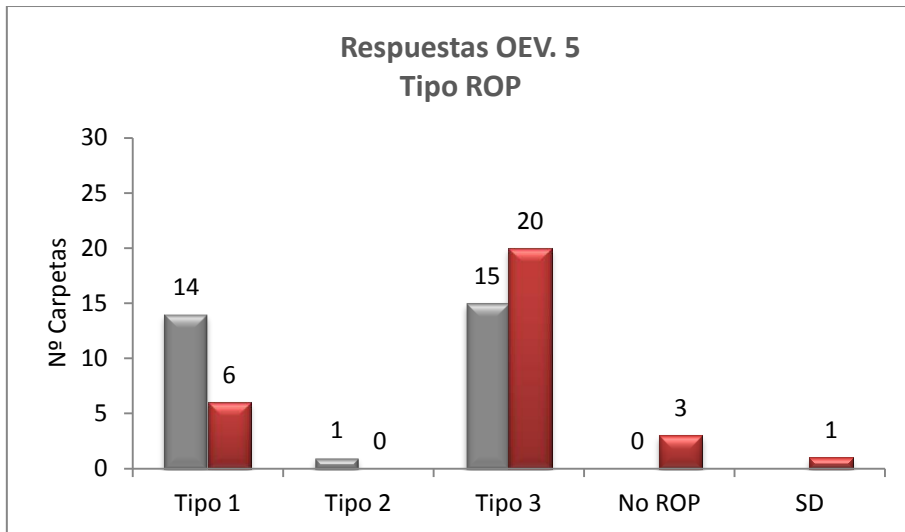


GS: Gold Standard. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 102. Representación gráfica de los resultados del OEV 4 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.2.5. Resultados Optometrista Experto en Visión 5

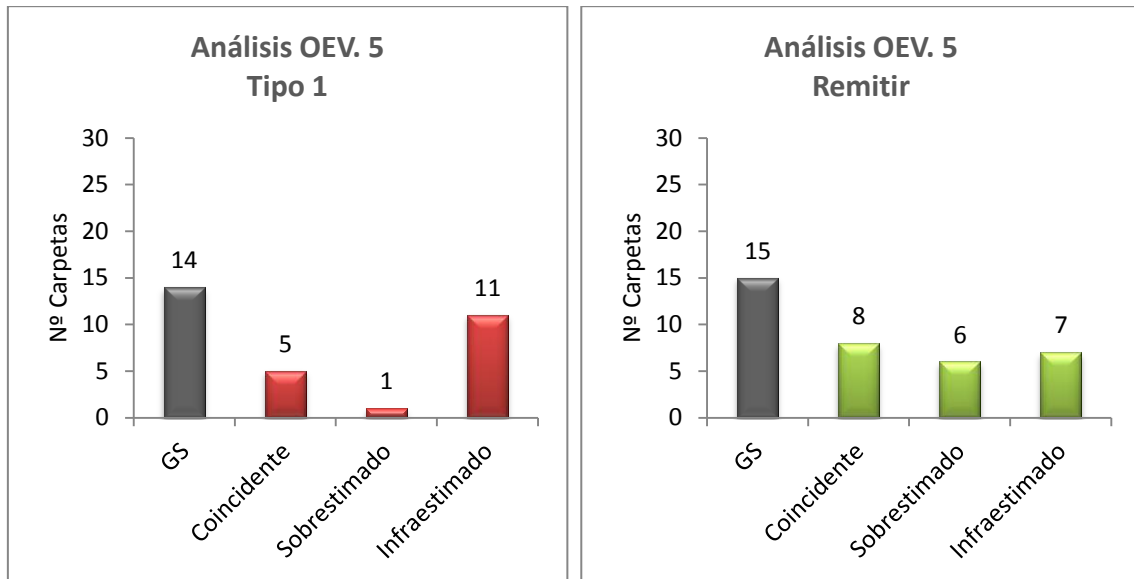
De las 30 carpetas entregadas 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard". En la Figura 103 se muestran los resultados del OEV. 5, responde que 6 carpetas presentan ROP Tipo 1 y 20 carpetas contienen ROP Tipo 3. El OEV. 5 responde que 3 carpetas no tienen ROP y deja un caso sin diagnosticar. Los resultados del "gold standard" muestran que deben remitirse 15 carpetas, el EV. 5 remite 14 y deja 2 casos sin diagnosticar (Figura 103).



SD: sin diagnóstico. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 103. Representación gráfica de las respuestas del GS y del OEV. 5 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del OEV. 5.

En la gráfica se representan los resultados del OEV. 5. Se observa como diagnostica correctamente 5 carpetas con ROP Tipo 1 y sobrestima 1 casos con ROP. En la variable *Remitir* coincide con el GS en 8 casos y sobrestima 6 (Figura 104).



GS: Gold Standard. OEV: optometrista experto en visión.

Figura 104. Representación gráfica de los resultados del OEV 5 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

RESULTADOS

Para comparar los datos obtenidos por el Grupo B se representa en la siguiente gráfica los resultados recogidos de todos los evaluadores expertos en visión en comparación con el "gold standard" en porcentaje. Se observa que la mayoría de los optometristas expertos en visión 1, 2, 3 y 5 obtienen resultados moderados-bajos (36%-50%). El evaluador 4 sólo acierta un 21% de los casos con ROP Tipo 1 (Figura 105).

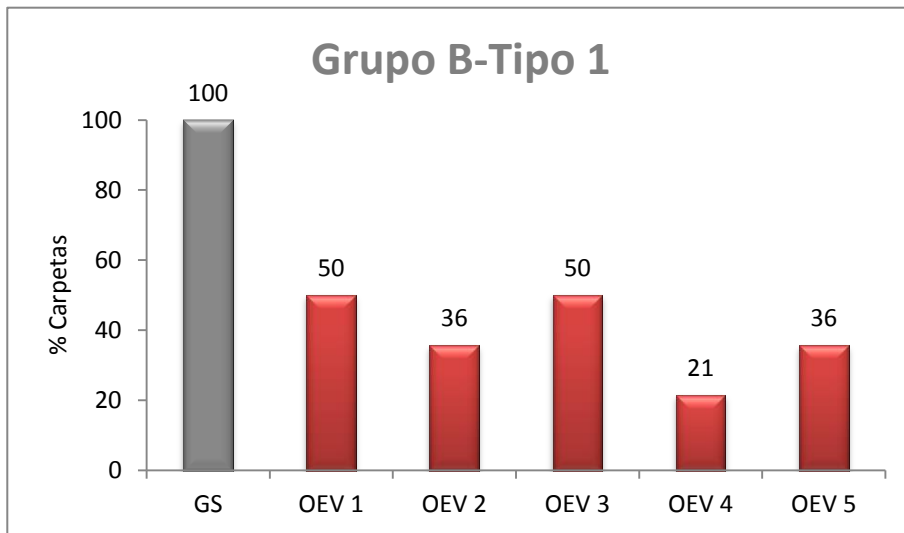


Figura 105. Representación gráfica de los resultados de todos los optometristas expertos en visión del Grupo B en comparación con el "gold standard" (GS) para la variable diagnóstica de ROP en porcentaje.

En la Figura 106 se observan los resultados en porcentaje del Grupo B cuando tiene que *Remitir* al oftalmólogo experto en ROP. En esta ocasión, destacan los evaluadores 3 y 4 que obtienen resultados moderados- altos (80%-87%) para la variable *Remitir*. Los resultados del resto de expertos en visión son moderados-bajos (33%-53%).

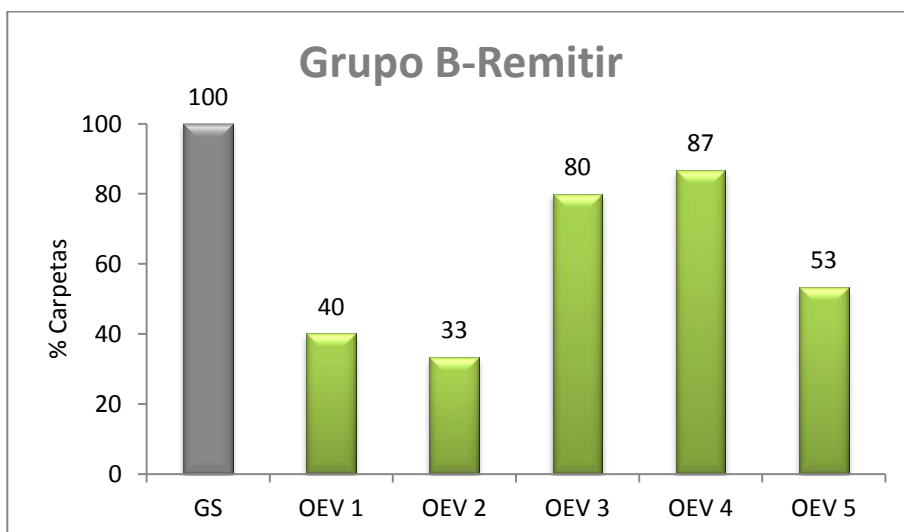


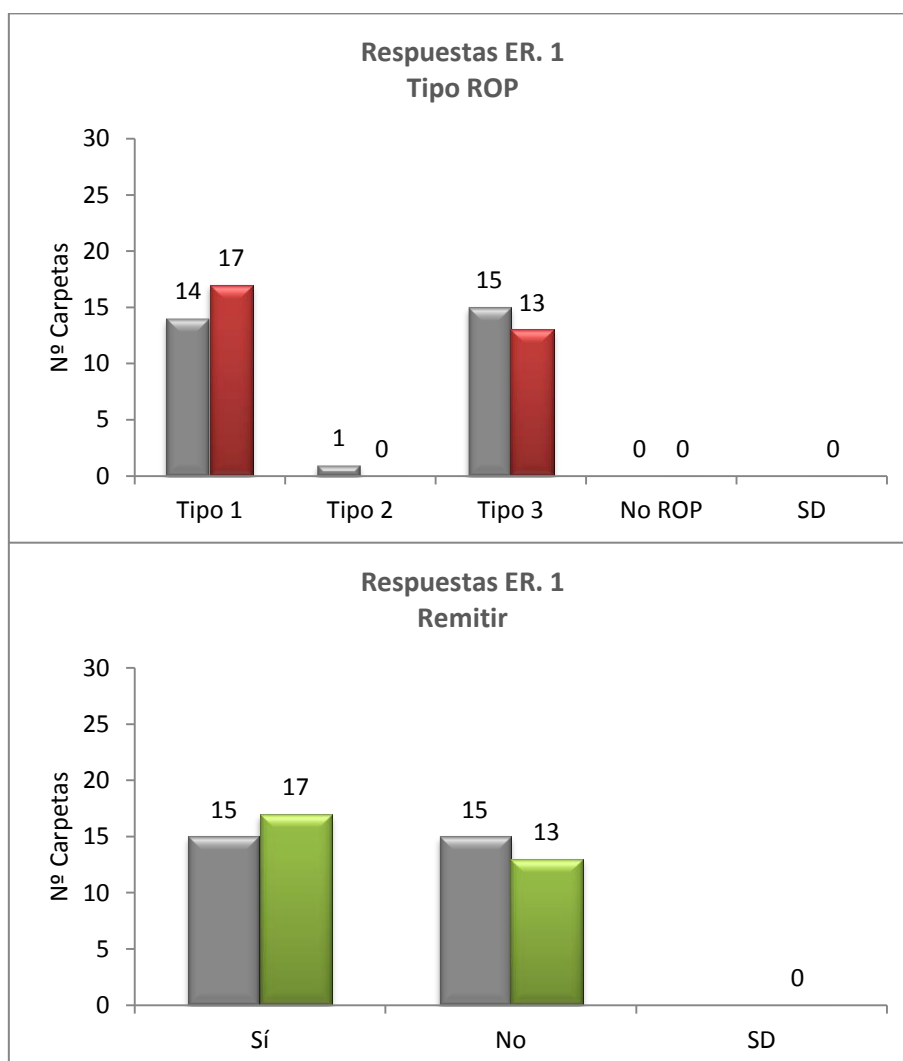
Figura 106. Representación gráfica de los resultados de todos los optometristas expertos en visión del Grupo B en comparación con el "gold standard" (GS) para la variable *Remitir* en porcentaje.

5.3.3. Resultados Grupo C: Médicos Oftalmólogos Expertos en ROP.

El Grupo C es el único formado por 2 oftalmólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (Experto en ROP, ER).

5.3.3.1. Resultados Médicos Oftalmólogos Experto en ROP 1

Los resultados del "gold standard" muestran que 14 carpetas contienen ROP Tipo 1, 1 caso tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3. De las 30 carpetas entregadas, el ER. 1 responde que 17 carpetas contienen ROP Tipo 1 y 13 presentan ROP Tipo 3. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el ER. 1 remite 17 carpetas y no deja casos sin diagnosticar para ninguna de las dos variables. (Figura 107).

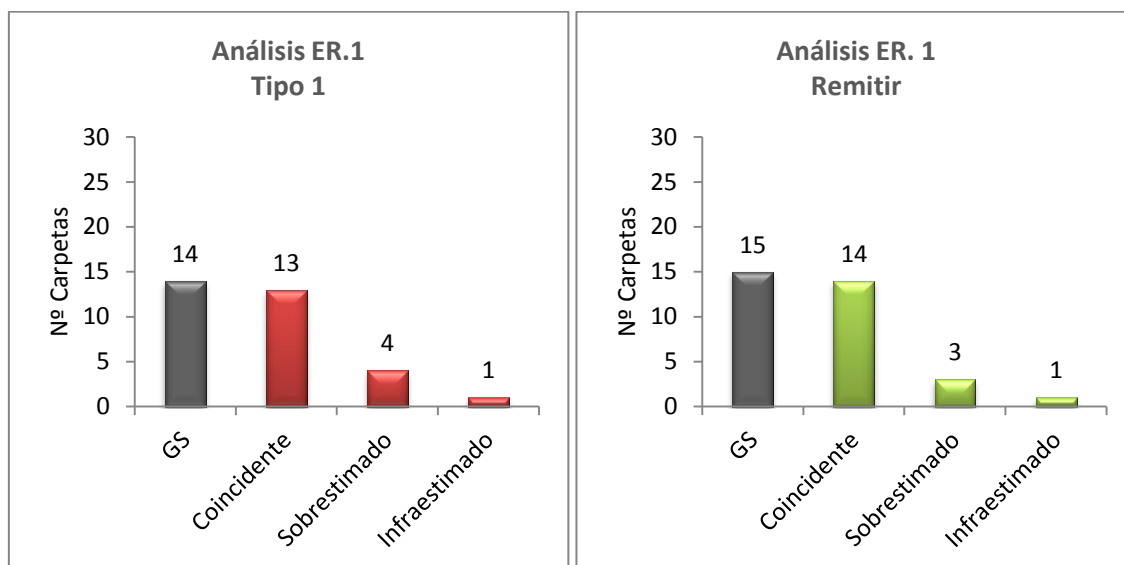


SD: sin diagnóstico. ER: oftalmólogo experto en ROP.

Figura 107. Representación gráfica de las respuestas del GS y del ER. 1 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del ER. 1.

RESULTADOS

El ER 1, es el Of. 8 que participó en la Fase 0, en esta ocasión sus resultados son excelentes. Los resultados del ER 1 se representan en la Figura 108. De los 14 casos que presentan ROP Tipo 1, el ER. 1, diagnostica correctamente 13 casos con ROP Tipo 1 y sobreestima 4 carpetas. De las 15 carpetas que el "gold standard" remite al experto en ROP, el ER 1 remite correctamente 14 y sobreestima 3 casos.

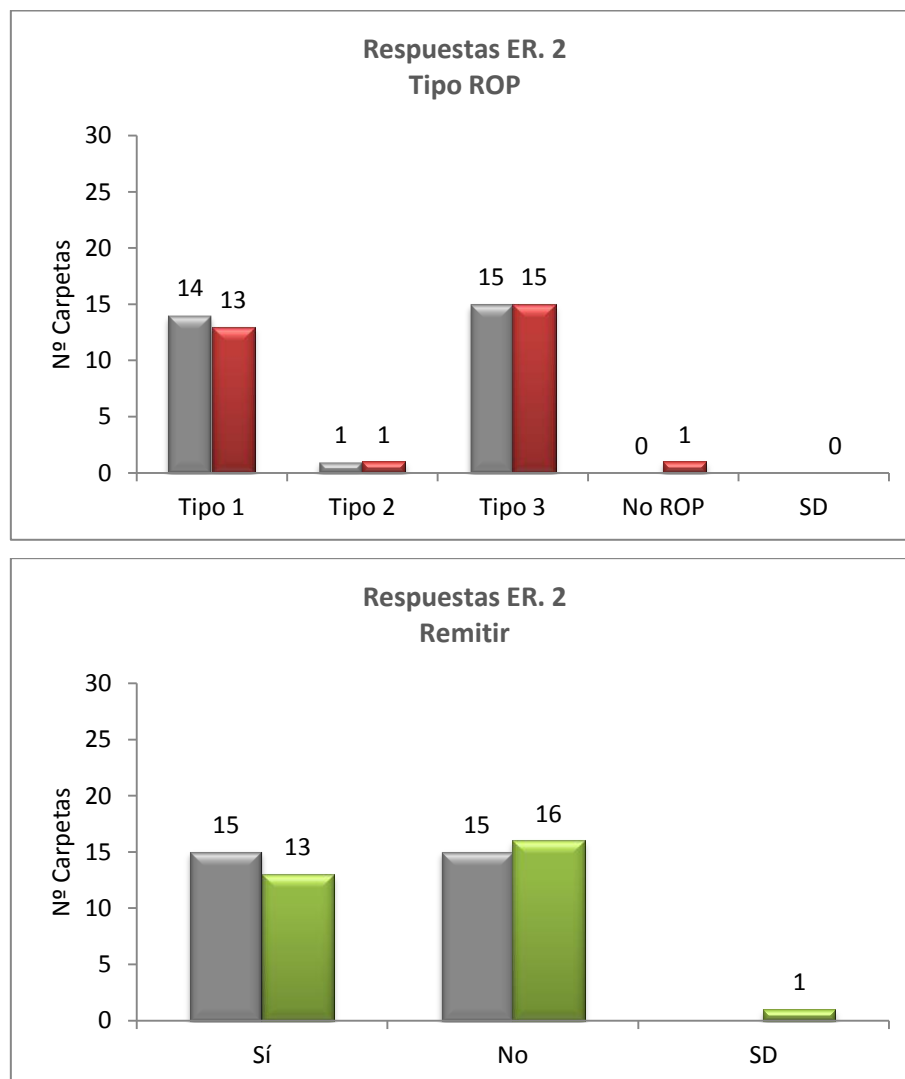


GS: Gold Standard. ER: oftalmólogo experto en ROP.

Figura 108. Representación gráfica de los resultados del ER 1 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

5.3.3.2. Resultados Médicos Oftalmólogos Experto en ROP 2

En esta fase se añade un nuevo evaluador experto en ROP, ER 2. Como cabe esperar, sus resultados también son muy buenos. De las 30 carpetas entregadas, el ER 2 responde que 13 carpetas contienen ROP Tipo 1, 1 carpeta tiene ROP Tipo 2 y 15 presentan ROP Tipo 3. A pesar de que se le informó, al igual que al resto de evaluadores, que todas las carpetas presentaban algún grado de ROP, el ER 2 responde que un caso no presenta la enfermedad. Respecto a las 15 carpetas que remite el "gold standard", el ER 2 remite 13 carpetas y deja 1 caso sin diagnosticar (Figura 109).

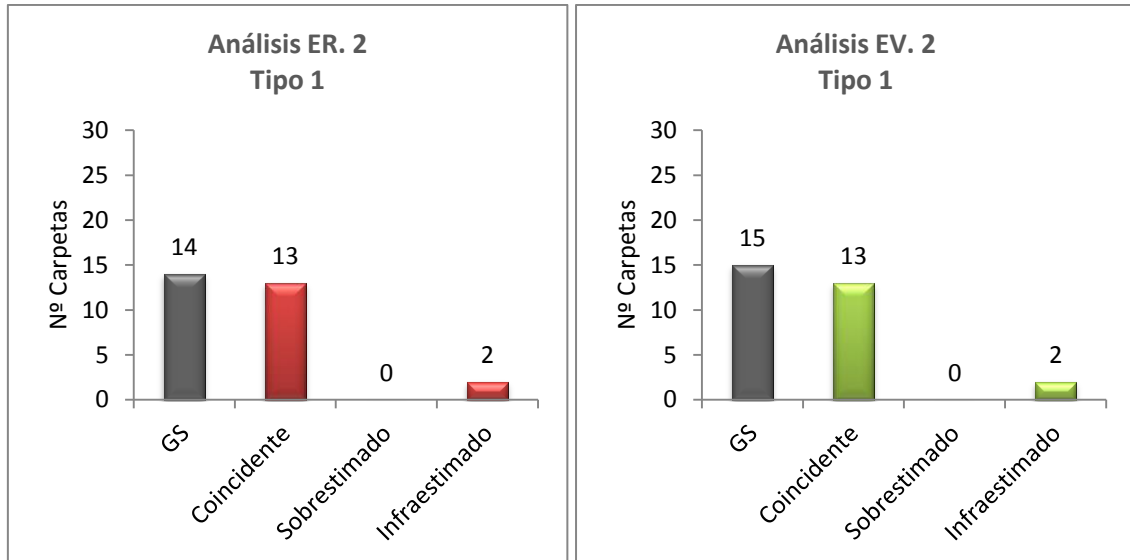


SD: sin diagnóstico. ER: oftalmólogo experto en ROP.

Figura 109. Representación gráfica de las respuestas del GS y del ER. 2 respecto al diagnóstico de Tipo ROP y Remitir. De las 30 carpetas entregadas, 14 presentan ROP Tipo 1, 1 tiene ROP Tipo 2 y 15 carpetas presentan ROP Tipo 3 según el diagnóstico por "gold standard" (Barras grises). De todas las carpetas, 15 deben remitirse al oftalmólogo experto en ROP. Las barras rojas y verdes son las repuestas del ER. 2.

RESULTADOS

Los resultados del ER 2 también son excelentes. De los 14 casos que presentan ROP Tipo 1, el ER. 2, diagnostica correctamente 13 casos con ROP Tipo 1 e infraestima 2 carpetas. De las 15 carpetas que el "gold standard" remite al experto en ROP, el ER 2 remite correctamente 13 e infraestima 2 casos (Figura 110).



GS: Gold Standard. ER: oftalmólogo experto en ROP.

Figura 110. Representación gráfica de los resultados del ER 2 para detectar A) Tipo 1 y B) Remitir a oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

En las Figuras 111 y 112 se representan los resultados del Grupo C, formado por dos expertos en ROP y se comparan con el resultado obtenido con oftalmoscopia indirecta ("gold standard") en porcentaje. Se observa claramente como los resultados de ambos oftalmólogos son excelentes (93%). El porcentaje de coincidencia de los dos evaluadores con el GS está en torno al 90 % tanto para detectar ROP Tipo 1 como para *Remitir*.

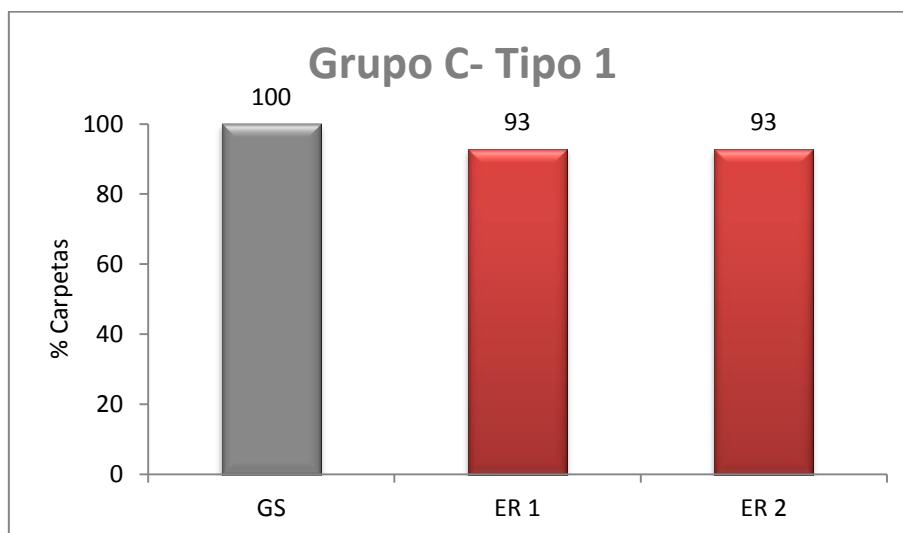


Figura 111. Representación gráfica de los resultados de todos los oftalmólogos del Grupo A en comparación con el "gold standard" (GS) para la variable diagnóstico de ROP en porcentaje.

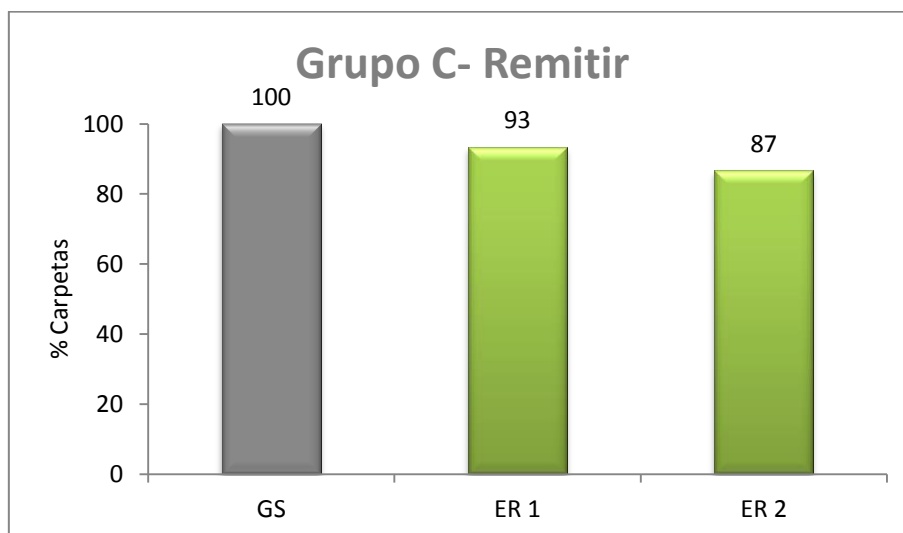


Figura 112. Representación gráfica de los resultados de todos los oftalmólogos del Grupo C en comparación con el "gold standard" (GS) para la variable *Remitir* en porcentaje.

5.4. FASE 1- Comparativa. Estudio de evaluación según tipo de Experto en Visión.

Un total de 30 set de imágenes fueron analizados por 15 observadores (8 oftalmólogos, 5 expertos en visión y 2 oftalmólogos infantiles especialistas en ROP).

En las tablas 16 y 17 se indica la sensibilidad, especificidad, índice Kappa y porcentaje de coincidencia en el diagnóstico de ROP Tipo 1 y Tipo 1 + Tipo 2 (*Remitir*) de 3 grupos de especialistas con respecto al diagnóstico de referencia realizado por un oftalmólogo pediátrico experto en ROP. La sensibilidad, el índice Kappa y el porcentaje de aciertos son estadísticamente significativos en el Grupo C para el diagnóstico de ROP Tipo 1. En el diagnóstico de ROP Tipo 1 + Tipo 2 (*Remitir*) el índice Kappa y el porcentaje de aciertos fueron estadísticamente significativos, obteniendo valores superiores en el Grupo C. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos A y B en el diagnóstico de ROP Tipo 1 y ROP Tipo 1 + Tipo 2.

Para la variable ROP Tipo 1 sólo el Grupo C obtuvo buena sensibilidad, sin embargo la especificidad fue alta en todos los grupos. Los valores del índice kappa fueron buenos en el Grupo C (0.61-0.80) y ligeros (0.21-0.40) en el resto de grupos. Con el porcentaje en número de aciertos ocurre lo mismo, y sólo los evaluadores expertos en ROP obtienen resultados excelentes.

Tabla 16: Sensibilidad, especificidad, índice Kappa y porcentaje de coincidencia para el diagnóstico de ROP Tipo 1 de 3 grupos de especialistas con respecto al diagnóstico de referencia realizado por un oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

Tipo 1	Sensibilidad (%) (Error estándar)	Especificidad (%) (Error estándar)	Kappa (Error estándar)	AC (%) (máximo-mínimo)
Grupo A	26 (10)	93 (2)	0.24 (0.20)	57 (68-40)
Grupo B	39 (5)	92 (3)	0.29 (0.12)	56 (65-47)
Grupo C	93 (0)	88 (13)	0.80 (0.14)	88 (95-81)
P-valor	0.0114*	0.6944	0.0046*	0.0053*

(*) Grupo C distinto del resto de grupos.

AC= número aciertos.

En la siguiente tabla se observa como para la variable *Remitir*, el grupo de expertos en ROP (Grupo C) obtiene un valor alto de sensibilidad y especificidad. Los resultados del Grupo B son moderados mientras que el Grupo A tiene valores altos de especificidad y sensibilidad moderada. El índice kappa es ligero (0.21-0.40) en el Grupo A, malo (<0.20) en el Grupo B y bueno (0.61-0.80) en el Grupo C. El número de aciertos en porcentaje es bueno para los Grupos A y B, sin embargo el Grupo C tiene resultados excelentes.

Tabla 17: Sensibilidad, especificidad, índice Kappa y porcentaje de coincidencia para el diagnóstico de ROP Tipo 1+ Tipo 2 (*Remitir*) de 3 grupos de especialistas con respecto al diagnóstico de referencia realizado por un oftalmólogo pediátrico experto en ROP.

Tipo 1 + 2	Sensibilidad (%) (Error estándar)	Especificidad (%) (Error estándar)	Kappa (Error estándar)	AC (%) (máximo-mínimo)
Grupo A	47 (10)	86 (7)	0.33 (0.23)	66 (78-55)
Grupo B	59 (11)	59 (13)	0.17 (0.07)	58 (61-55)
Grupo C	90 (3)	90 (10)	0.80 (0.09)	90 (95-85)
P-valor	0.1358	0.1101	0.0048*	0.0045*

(*) Grupo C distinto del resto de grupos.

AC= número aciertos.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Cada año nacen en España 30.000 bebés de forma prematura, que representan uno de cada 13 nacimientos registrados. Aunque no existen datos científicos sobre las causas de partos prematuros en nuestro país, parece que se trata de un conjunto de causas entre las que se encuentran las técnicas de reproducción asistida, los partos múltiples, el estrés laboral, los problemas de salud maternas y el retraso de la maternidad (2).

El nacimiento prematuro continúa siendo una de las principales causas de mortalidad neonatal y de discapacidad permanente. Según los estudios de Msall et al., el último trimestre de gestación es imprescindible para la maduración fetal, si este proceso se interrumpe las posibilidades de supervivencia del recién nacido (RN) se reducen enormemente (100). El nacimiento prematuro afecta a países ricos y pobres, sin embargo los avances en los cuidados neonatales de los países desarrollados consiguen la supervivencia de recién nacidos muy prematuros; por el contrario, en los países menos desarrollados, la prematuridad se liga a la falta de atención y seguimiento médico tanto durante el embarazo, en el parto y después de él.

Las investigaciones de Gilbert et al., en 2005 describen como la Retinopatía del Prematuro (ROP) es una de las principales causas de ceguera infantil potencialmente evitable (62). Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la ROP son la edad gestacional y el peso al nacer (63), pero también influyen otros factores como el aporte prolongado de oxígeno, las transfusiones con hemoglobina adulta y episodios de apneas, entre otros. Actualmente, los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de la ROP no están claros; las diferencias en la evolución de la enfermedad en niños con ROP severa sugieren la predisposición genética como posible factor de riesgo. Además, recientes estudios muestran como los factores de crecimiento están involucrados en la patogénesis de la ROP (63).

En países con diferentes condiciones socioeconómicas, la incidencia de la enfermedad varía según el nivel de los cuidados neonatales y la disponibilidad de programas de cribado y tratamiento efectivos (6, 61). En la actualidad, la proporción de ceguera en la infancia causada por ROP oscila desde el 8% en países altamente desarrollados hasta 40 % en países moderadamente desarrollados (101) (13). En los países pobremente desarrollados las cifras son desconocidas. Las últimas investigaciones de Tasman en 2011 muestran un aumento de la prevalencia en ROP en países en vías de desarrollo, y algunos de estos recién nacidos prematuros afectados con ROP tienen un peso superior a 1.500 gr (1).

DISCUSIÓN

Con relación al cribado de la ROP, hay que tener en cuenta que la calidad de los cuidados neonatales es un factor determinante en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, según las recomendaciones establecidas por la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo y la Academia Americana de Oftalmología, la finalidad de los programas de cribado es identificar a todos los prematuros que requieran tratamiento o seguimiento de la ROP explorando el mínimo número de niños; de esta forma se optimizan los recursos y se evita el sufrimiento del niño y de los padres. En las investigaciones de Vyas et al., se muestra como la combinación de programas adecuados de cribado y tratamiento en países de altos ingresos, han reducido 5-15% los casos de ceguera secundaria a ROP (102).

El transporte de prematuros que requieren tratamiento de ROP es complicado. Lo ideal es que el control y el tratamiento se realicen en la unidad donde se encuentra hospitalizado el recién nacido pre-término (RNPT), pero en muchos casos esto no es posible. El traslado no sólo pone en riesgo la vida del RN sino que muchas veces el tratamiento se demora hasta la organización del transporte. Los prematuros que se trasladan para el tratamiento con láser son muy vulnerables, por lo que se necesita que el transporte esté altamente preparado con equipos que mantengan estable al neonato.

Como introducción a la discusión de esta Tesis Doctoral, se quiere destacar los efectos emocionales, sociosanitarios y educacionales que padece el entorno de un recién nacido prematuro.

En primer lugar, el impacto emocional que sufren los familiares de niños prematuros es enorme. El riesgo de sufrir complicaciones neonatales y discapacidades permanentes, tales como parálisis cerebral, déficits sensoriales e infecciones respiratorias agudas aumenta en los recién nacidos pre-término (103). A largo plazo, se incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes (104). Estas complicaciones afectan al futuro desarrollo físico y educacional del niño, como se detalla en el estudio de Lindström et al., en 2007, el nacimiento prematuro guarda relación con la posibilidad de no completar estudios universitarios y obtener salarios más bajos (103).

Por otro lado, la atención sociosanitaria y educativa a estos niños es fundamental no sólo en los primeros meses de vida, sino durante los primeros años. En la bibliografía consultada, se encuentran las investigaciones de Petrou et al., que evalúan como los costes derivados del nacimiento prematuro pueden persistir durante varios años (105). En

comparación con los nacimientos a término, los recién nacidos pre-término (RNPT) suponen gastos adicionales considerables como son los costes de educación especial, la rehabilitación de discapacidades físicas, el apoyo a la familia y los costes de la pérdida de productividad familiar asociada a la parálisis cerebral, el retraso mental y la discapacidad visual y auditiva.

Los últimos estudios en Estados Unidos publicados por Russell et al., en 2007 estiman que, los recién nacidos prematuros suponen la mitad de los costes de hospitalización neonatal y un cuarto del total de los costes pediátricos (106). Siguiendo la misma línea de investigación, los estudios de Petrou en 2005 revelan que en Reino Unido e Irlanda los costes por ingresos hospitalarios durante los diez primeros años de vida son el doble en el caso de los RNPT en comparación con los niños nacidos a término (107).

6.1. Implicación de Tecnología avanzada en Telediagnóstico para la ROP.

Actualmente, la oftalmoscopia binocular indirecta es el método de referencia para la detección de ROP, sin embargo, los inconvenientes de esta prueba son múltiples. La exploración con OBI es un método complicado que requiere un oftalmólogo especializado en retina pediátrica (108), las interpretaciones del examinador son transcritas a hojas de exploración oftalmológica donde el diagnóstico se presume correcto, sin posibilidad de ser revisado. En los casos de negligencia, el hecho de que el diagnóstico de ROP sea a través de un método subjetivo dificulta enormemente la investigación (109). Esta limitación también afecta a estudios clínicos que requieren evaluación longitudinal de los resultados terapéuticos en la ROP. Por otro lado, debido a la utilización de la depresión escleral, la prueba es estresante para los neonatos (108) y existen complicaciones secundarias a la exploración tales como bradicardia, hemorragias vítreo o subretinianas (13, 109).

La tecnología avanzada en oftalmología permite actualmente el uso del método propuesto en esta Tesis Doctoral, se realizan los registros mediante la cámara de campo amplio RetCam, diseñada para capturar imágenes de alta calidad en prematuros. De esta forma, se solventan varios problemas del método convencional de diagnóstico. En principio, en muchos hospitales de diversas comunidades o pequeñas zonas rurales, la exploración de los prematuros es difícil debido al aumento de los niños que requieren seguimiento de ROP y a la escasez del personal cualificado que puede realizar la prueba. Sin embargo, con la cámara RetCam estos inconvenientes se palian ya que, se pueden tomar imágenes de las retinas de los prematuros y enviarlas al especialista en ROP para su telediagnóstico. De esta manera, se elimina el traslado del niño al lugar donde se encuentre el especialista, evitando así el riesgo que esto supone para su delicado estado de salud. Por otro lado, los estudios de Mukherjee et

DISCUSIÓN

al., en 2006 muestran menos estrés cardiorespiratorio con la exploración a través de la RetCam (110).

Las ventajas de la Telemedicina ya han sido descritas por varios autores, pero es muy importante la opinión de los padres. Las investigaciones de Joo-Yeon Lee concluyen que las impresiones de los padres son positivas a favor del diagnóstico de la ROP a través de la Telemedicina, pero expresan preferencias por el trato cara a cara. Actualmente la sociedad se beneficia al máximo de las nuevas tecnologías, pero no se debe olvidar que la información del paciente y sus familiares debe ser lo más amplia posible (111).

Las imágenes digitales ofrecen una estrategia innovadora para la detección de niños con ROP severa (112-114). Varios estudios demuestran excelente sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de imágenes digitales (109, 115-124), en la mayoría de los estudios un oftalmólogo (101, 108, 109, 114, 116, 118, 124, 125) o una enfermera (97, 119, 121, 122, 126-130) realiza la prueba, sin embargo, rara vez un fotógrafo oftalmológico obtiene las imágenes (115, 123, 131). Nuestros resultados coinciden con los resultados publicados por Skalet et al. (130), en el que dos enfermeras entrenadas capturan las imágenes con la cámara NIDEK NM200-D y posteriormente se las envían a 5 expertos en ROP. Las conclusiones de Skalet et al., demuestran que las imágenes obtenidas por personal entrenado y enviadas a especialistas, pueden ser útiles para identificar niños que requieren una evaluación por un oftalmólogo experto en ROP.

Los resultados de la Fase 0 de este estudio demuestran la variabilidad interobservacional en el diagnóstico de la retinopatía del prematuro. Sin embargo, al igual que en el estudio de Scott et al., publicado en 2008 (129), se observa una alta concordancia intraobservacional en el diagnóstico de ROP para todos los evaluadores.

Por otro lado, los resultados de la Fase 1 confirman la eficiencia de la cámara de campo amplio RetCam 3, y por tanto, la viabilidad de la Telemedicina en el diagnóstico de ROP Tipo 1 y ROP Tipo 1+ Tipo 2 (*Remitir*) realizado por oftalmólogos pediátricos expertos en ROP a través de imágenes obtenidas por personal entrenado.

6.2. Importancia del entrenamiento para el diagnóstico de la ROP.

Aparte de la escasez de oftalmólogos capaces de hacer el seguimiento y el diagnóstico de ROP tenemos que comentar la presión a la que están sometidos estos expertos. En 2006, la Academia Americana de Oftalmología publicó los resultados de su estudio en los que muestran como sólo la mitad de retinólogos y oftalmólogos pediátricos estarían dispuestos a diagnosticar ROP y más del 20% se planteó abandonar el cuidado de niños con ROP debido a preocupaciones como la responsabilidad médico- legal y a la complejidad en el programa de cribado (132).

En 2008 Kemper et al., ya demostró la elevada proporción de oftalmólogos sin entrenamiento que realizan el screening y el tratamiento de ROP (133). Este trabajo está de acuerdo con la sugerencia de Wong et al. (132), en la que recomienda un mínimo número de exámenes y de tratamientos de ROP durante el entrenamiento de los oftalmólogos. Por su parte, Chan et al., en 2010 evaluaron la fiabilidad de oftalmólogos principiantes en el diagnóstico de ROP. El objetivo de su estudio consistió en medir la precisión del diagnóstico de la ROP realizado por oftalmólogos principiantes. Para ello presentaron un altas con 804 retinografías a un oftalmólogo pediátrico experto en ROP y a 7 retinólogos principiantes. Se calculó la sensibilidad y especificidad de cada principiante tomando como referencia el diagnóstico del oftalmólogo pediátrico experto en ROP. Se demostró una infraestimación de ROP clínicamente significativa, lo que levanta importantes cuestiones en la calidad del seguimiento de la ROP realizado por oftalmólogos no expertos.

Así pues, en la Fase 1 de esta investigación los resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Myung et al. (97), en los que se demuestra una sensibilidad del 50% aproximadamente para detectar ROP Tipo 1 y Tipo 2 por oftalmólogos pediátricos sin experiencia en ROP; en nuestro estudio equivale a la sensibilidad en *Remitir* de los Grupos A y B que corresponden a no expertos en ROP. También son coincidentes nuestros resultados en Tipo 1 ROP en los que se obtiene baja sensibilidad y alta especificidad para los Grupos A y B. A diferencia del estudio de Myung et al., en el que se toma como referencia el diagnóstico de un experto en retina pediátrica a través de imágenes digitales, este trabajo utiliza como "gold standard" el diagnóstico obtenido con oftalmoscopia indirecta realizada por un experto en ROP siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo (AAOPE) y la Academia Americana de Oftalmología (AAO) (10).

6.3. Limitaciones y futuras investigaciones.

Durante los últimos 10 años, el análisis de las imágenes de fondo de ojo ha evolucionado vertiginosamente y empieza a tener un papel fundamental en pacientes con enfermedades retinianas (37). La principal limitación de las imágenes de fondo de ojo es que son una representación bidimensional de los tejidos semitransparentes de la retina tridimensional proyectados en el plano imagen(37). Por otro lado, como la retina no puede iluminarse por dentro, la iluminación externa proyectada dentro del ojo y la luz reflejada por la retina deben atravesar el plano pupilar. Como consecuencia, los rayos de iluminación y el rayo reflejado no deben superponerse para evitar que la reflexión en córnea y cristalino disminuyan el contraste de la imagen (37). Por consiguiente, se puede deducir que la realización de imágenes de fondo de ojo es complicada y cara por lo que se precisan fotógrafos expertos en oftalmología entrenados para la utilización óptima de estos instrumentos.

Como ya hemos comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral, para que la detección temprana de ROP sea óptima, las cámaras deberían estar en el lugar donde se encuentra el prematuro. Sin embargo, a pesar de los avances en las imágenes de fondo de ojo y de las aplicaciones de la Telemedicina, los retinógrafos son todavía demasiado voluminosos, caros y difíciles de utilizar por personal no entrenado, por lo que se dificulta que el instrumento esté en centros con recursos básicos.

El estudio se realizó en el Hospital de La Paz, centro de referencia para prematuros, especialmente si tienen retinopatía. Para el diagnóstico de la ROP el hospital cuenta con un experto en ROP y con la cámara de campo amplio RetCam 3. Sin embargo, durante la realización del proyecto encontramos varias limitaciones con el retinógrafo utilizado, algunas de ellas ya comentadas por otros autores expertos en recién nacidos pre-término. En primer lugar, la cámara es portátil, pero su gran tamaño dificulta su traslado; se supone que el transportar el retinógrafo a otro centro será más complicado. El manejo de la cámara es complejo y dificulta obtener imágenes de buena calidad. Se necesitan al menos dos personas para realizar la prueba, una sostiene la cámara y otra controla la iluminación y el enfoque. Si todos los controles estuvieran en la cámara la prueba podría realizarse por un único examinador y se disminuiría la curva de aprendizaje del técnico. Las principales desventajas de la cámara incluyen la incompatibilidad del portales con la identificación escleral, por lo que se ve comprometida la calidad de las imágenes obtenidas de la retina periférica (109). También es frecuente obtener retinografías no interpretables debido a la mala calidad de las imágenes, estos casos suelen estar asociados a pupilas con dilatación insuficiente o hendidura palpebral

pequeña (109). Así mismo, el ligero apoyo de la cámara sobre la superficie anterior del ojo hace que se infraestime la enfermedad de plus (99). El elevado coste inicial es otro de los inconvenientes encontrados (109). Futuros estudios deberían fomentar la investigación de un nuevo diseño de retinógrafo que sea pequeño, portátil, económico y con análisis de imagen incorporado (37, 134).

Cabe destacar que, en la bibliografía consultada se encuentran pocos estudios que evalúen el entrenamiento de oftalmólogos que realizan la exploración, evaluación y tratamiento de ROP (97, 123, 132, 133). Como se ha demostrado, diferencias en el diagnóstico de ROP implica distintos resultados en la evolución de la enfermedad, por lo que futuros proyectos deberían investigar la curva de aprendizaje y se deberían proponer un número mínimo de exploraciones supervisadas para los oftalmólogos no entrenados. Actualmente, gracias a la Telemedicina, los oftalmólogos expertos en ROP se pueden transformar en prescriptores y tutores, ya que podrán diagnosticar y formar a otros compañeros oftalmólogos.

En la Fase 1 del estudio no se han encontrado diferencias significativas en los resultados entre oftalmólogos (Grupo A) y expertos en visión (Grupo B). Ambos Grupos A y B, obtuvieron resultados moderados que pueden deberse a la ausencia de estudios en profundidad de la enfermedad, cansancio en el momento de la evaluación, falta de interés o dificultad en sí de la prueba. Conociéndose que no hay diferencias entre el grupo de oftalmólogos y el grupo de optometristas, futuros proyectos podrían analizar el papel del óptico-optometrista para el cribado de ROP, de esta forma se ahorraría el coste del traslado del prematuro y se evita que sea el especialista en patología ocular el experto que toma el registro.

Se reconoce que una de las limitaciones principales de este estudio es el número de expertos que realizan el diagnóstico de ROP y el número de carpetas analizadas. Futuras investigaciones deben afrontarse siguiendo las pautas del estudio de Skarlet 2008 donde se trabajó con varios expertos y compararse con los diagnósticos hechos por varios oftalmólogos sin experiencia en ROP. Al igual que en estudios anteriores (97) una de las limitaciones ha sido la calidad de las imágenes. En esta Tesis Doctoral, en particular, se han encontrado serias dificultades para la exploración de pacientes con dispositivos para el suministro de oxígeno tanto con OBI como con RetCam, siendo la visualización de la retina ligeramente mejor con imagen digital. Debido a la localización temporal de la zona III, su evaluación con la cámara de campo amplio RetCam ha sido otro de los obstáculos encontrados.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) Se demostró la idoneidad de la cámara de campo amplio RetCam para la captura y control de las retinografías en niños prematuros con riesgo de padecer la enfermedad de retinopatía del prematuro.
- 2) El uso de Telemedicina resultó ser una herramienta útil para la transferencia de las imágenes retinográficas obtenidas por la cámara de campo amplio RetCam especialmente diseñada para la exploración de recién nacidos prematuros.
- 3) En Fase inicial se muestra una moderada capacidad de los evaluadores oftalmólogos para detectar la Retinopatía del Prematuro a través del análisis de retinografías enviadas mediante Telemedicina en comparación con el diagnóstico del experto en ROP mediante oftalmoscopia indirecta considerada como la técnica "gold standard".
- 4) En la Fase inicial se demuestra la variabilidad en las respuestas de los evaluadores oftalmólogos para remitir al recién nacido pre-término al oftalmólogo experto en ROP. Todos los evaluadores infraestiman el diagnóstico de retinopatía del prematuro, salvo los resultados del oftalmólogo especialista en ROP.
- 5) En la Fase de evaluación realizada por los tres grupos de especialistas en visión se muestra que:
 - El grupo de oftalmólogos, presenta una importante variabilidad entre sus respuestas y una clara infraestimación respecto al diagnóstico de ROP Tipo 1. Con relación a la variable remitir, se obtienen mejores resultados aún siendo estos moderados.
 - El grupo de optometristas expertos en visión, muestra también valoraciones inadecuadas respecto al diagnóstico de ROP Tipo 1. Sus datos presentan menor variabilidad entre sus componentes con respecto al grupo anterior, pero siguen infraestimando la valoración de la patología.
 - El grupo de oftalmólogos expertos en ROP, obtuvo excelente valoración tanto para el diagnóstico de ROP Tipo 1 como para la

CONCLUSIONES

capacidad de Remitir, con una alta coincidencia con los resultados obtenidos por oftalmoscopia binocular indirecta ("gold standard").

- 6) Se identifican a los oftalmólogos especialistas en ROP como el único profesional sanitario experto en visión capacitado para el diagnóstico y control de la ROP mediante el análisis de retinografías utilizando el servicio de Telemedicina.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Tasman W. Retinopathy of prematurity: do we still have a problem?: the Charles L. Schepens lecture. *Arch Ophthalmol*. 2011 Aug;129(8):1083-6.
2. Mingorance PÁ. Morbilidad y secuelas de los niños prematuros en edad escolar. [Tesis Doctoral]2009.
3. Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, et al. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams--the Vermont Oxford Network experience (1996-2000). *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1559-66.
4. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1700-11.
5. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):9-19.
6. Conde JRC, Urcelay IE, Mussons FB, Alonso CRP, Narbona E, Luna MS, et al. Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines. *An Pediatr*. [Article]. 2009 Dec;71(6):514-23.
7. Blair BM, O'Halloran H S, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995-1997. *J AAPOS*. 2001 Apr;5(2):118-22.
8. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):12-8.
9. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. The Italian ROP Study Group. *Eur J Pediatr*. 1997 Dec;156(12):939-43.
10. Section on Ophthalmology AAoP, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):572-6.
11. Richter GM, Williams SL, Starren J, Flynn JT, Chiang MF. Telemedicine for retinopathy of prematurity diagnosis: evaluation and challenges. *Surv Ophthalmol*. 2009 Nov-Dec;54(6):671-85.
12. Celia F. An Ophthalmology Crisis: Retinopathy of Prematurity. Soaring numbers of preterm birth and new screening criteria make a problematic situation worse. *Retinal Physician*. 2006 September-October 2006:40-5.
13. Lorenz B. Screening for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics, Essentials in Ophthalmology*2006. p. 63-79.
14. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004 Mar;103(3):551-63.
15. Li ML, Hsu SM, Chang YS, Shih MH, Lin YC, Lin CH, et al. Retinopathy of prematurity in southern Taiwan: a 10-year tertiary medical center study. *J Formos Med Assoc*. 2013 Aug;112(8):445-53.
16. Muller B, Jousseaume AM. [Childhood retinal detachment: ROP and myopia]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013 Sep;230(9):894-901.

17. Wang J, Ren X, Shen L, Yanni SE, Leffler JN, Birch EE. Development of refractive error in individual children with regressed retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Sep;54(9):6018-24.
18. Wani VB, Sabti KA, Kumar N, Raizada S, Kandari JA, Harbi MA, et al. Structural and functional results of indirect diode laser treatment for retinopathy of prematurity from 1999 to 2003 in Kuwait. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:271-8.
19. Modrzejewska M, Kot J, Grzesiak W, Karczewicz D. The appearance of refractive errors and eyeballs position disorders in the group of premature babies treated at the Chair and Clinic of Ophthalmology of the Pomeranian Medical University in the years 1999-2005. *Ann Acad Med Stetin.* 2007;53(1):57-62.
20. Chen L, Su M, Zhang BL, Li YC, Zheng W, Liu XY. A study of refractive state in premature infants without retinopathy of prematurity during their early life. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009 Jul;45(7):607-11.
21. Cosgrave E, Scott C, Goble R. Ocular findings in low birthweight and premature babies in the first year: do we need to screen? *Eur J Ophthalmol.* 2008 Jan-Feb;18(1):104-11.
22. Holmstrom GE, Kallen K, Hellstrom A, Jakobsson PG, Serenius F, Stjernqvist K, et al. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in sweden study. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Feb;132(2):182-9.
23. Wheeler DT, Dobson V, Chiang MF, Bremer DL, Gewolb IH, Phelps D, et al. Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Ophthalmology.* 2011 Jun;118(6):1145-51.
24. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS.* 2011 Dec;15(6):536-40.
25. Cooke RW, Foulder-Hughes L, Newsham D, Clarke D. Ophthalmic impairment at 7 years of age in children born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 May;89(3):249-53.
26. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Acta Ophthalmol.* 2013 Jun;91(4):276-82.
27. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Astigmatism and biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Eye (Lond).* 2013 Mar;27(3):374-81.
28. Holmstrom G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10-year-old premature children: a population-based study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006 Nov-Dec;43(6):346-52.
29. Larsson E, Rydberg A, Holmstrom G. Accommodation and convergence in 10-year-old prematurely born and full-term children: a population-based study. *Strabismus.* 2012 Sep;20(3):127-32.
30. Larsson E, Rydberg A, Holmstrom G. Contrast sensitivity in 10 year old preterm and full term children: a population based study. *Br J Ophthalmol.* 2006 Jan;90(1):87-90.
31. Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol.* 2003 Oct;121(10):1430-6.

32. Larsson EK, Holmstrom GE. Development of astigmatism and anisometropia in preterm children during the first 10 years of life: a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2006 Nov;124(11):1608-14.
33. Larsson E, Martin L, Holmstrom G. Peripheral and central visual fields in 11-year-old children who had been born prematurely and at term. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004 Jan-Feb;41(1):39-45.
34. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol*. 2006 Apr;90(4):456-60.
35. Hellgren K, Hellstrom A, Jacobson L, Flodmark O, Wadsby M, Martin L. Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jul;92(4):259-64.
36. Conti F. Fisiología de la visión. *Fisiología Médica* 2010. p. 379-408.
37. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal Imaging and Image Analysis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010 Jan 1;3:169-208.
38. Marín MCP. Óptica Fisiológica. El sistema óptico del ojo y la visión binocular. 2004.
39. Flick CS. Centenary of Babbage's ophthalmoscope. *Optician*. 1947 Apr 25;113(2925):246.
40. Ophthalmology AAO. Óptica Clínica: Elsevier; 2008.
41. Jackman WT wJ. On photographing the retina of the living human eye. . *Philadelphia Photographer* 1886;23:275.
42. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Surv Ophthalmol*. 2013 Mar;58(2):143-54.
43. American Academy Ophthalmology. Óptica Clínica: Elsevier; 2008.
44. Gili Manzano P MRJ, Matilla Rodriguez A. . Actualizaciones Tecnológicas en Oftalmología. Imágenes en Oftalmología. <http://www.oftalmo.com/studium/studium2005/stud05-1/05a-04.htm>.
45. Friberg TR, Pandya A, Eller AW. Non-mydratic panoramic fundus imaging using a non-contact scanning laser-based system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003 Nov-Dec;34(6):488-97.
46. Recchia FM, Capone A, Jr. Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004 Apr;24(2):283-92.
47. Peralta Calvo J. Retinopatía del prematuro: Factores etiológicos y tratamiento mediante crioterapia sectorial.[Universidad Autónoma de Madrid. Thesis doctoralis]. 1992:175.
48. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. . *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
49. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 1949 Jan;32(1):1-21.
50. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*. 1951 Sep;34(9):1249-59.
51. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952 Sep;35(9):1248-53.

52. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1955 Jan-Feb;59(1):15-24; discussion, 40-1.
53. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956 Oct;56(4):481-543.
54. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet.* 1974 Mar 16;1(7855):445-8.
55. Avery ME. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr.* 1960 Oct;57:553-9.
56. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol.* 1952 Jul;48(1):83-7.
57. McDonald AD. Cerebral Palsy in Children of Very Low Birth Weight. *Arch Dis Child.* 1963 Dec;38:579-88.
58. Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, Wiggins S, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics.* 1989 Apr;83(4):486-92.
59. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics.* 1990 Sep;86(3):405-12.
60. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012 Jan-Feb;40(1):93-9.
61. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997 Jul 5;350(9070):12-4.
62. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):e518-25.
63. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Oct;246(10):1467-75.
64. Glass P, Avery GB, Subramanian KN, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 1985 Aug 15;313(7):401-4.
65. Robinson J, Moseley MJ, Thompson JR, Fielder AR. Eyelid opening in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989 Jul;64(7 Spec No):943-8.
66. Robinson J, Fielder AR. Pupillary diameter and reaction to light in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1990 Jan;65(1 Spec No):35-8.
67. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1993 Oct;152(10):833-6.
68. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001 Apr;62(1):57-63.

69. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA. Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E administration during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology*. 1982 Feb;89(2):96-103.
70. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1978 Mar;92(3):467-73.
71. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jul;142(1):46-59.
72. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003 Dec;8(6):469-73.
73. Roohipour R, Ghasemi H, Ghassemi F, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Nili-Ahmadabadi M. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Sep;249(9):1295-301.
74. Prematurity TCftCoRo. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984 Aug;102(8):1130-4.
75. Prematurity TICftCotLSoRo. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1987 Jul;105(7):906-12.
76. Prematurity. ICftCoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):991-9.
77. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatric, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 1997 May;104(5):888-9.
78. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991 Nov;98(11):1628-40.
79. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1990 Feb;108(2):195-204.
80. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1990 Oct;108(10):1408-16.
81. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2001 Sep;108(3):809-11.
82. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):572-6.
83. Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-48; discussion 48-50.
84. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003 Dec;121(12):1684-94.

85. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology*. 2001 Jun;108(6):1013-4.
86. Castro Conde JR, Echaniz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallas Alonso CR, Narbona E, Sanchez Luna M. [Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Dec;71(6):514-23.
87. Ferrer Novella C, Gonzalez Viejo I, Pueyo Royo V, Martinez Fernandez R, Galdos Iztueta M, Peralta Calvo J, et al. Screening program for retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 May;88(5):184-8.
88. Ells A. A Telemedicine Approach To Screening for Retinopathy of Prematurity: Implications for Improved Diagnosis and Resource Utilization. *Neonatal Intensive Care*. 2005 October 2005;18(7):52-4.
89. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ*. 1994 Jun 11;308(6943):1552.
90. Pita Fernández S, Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas. . *Atención Primaria en la Red*. 2003;10:120-4.
91. Sánchez Fernández P AdAl, Fuentelsaz Gallego C, Moreno Casbas MT, Hidalgo García R. . Fiabilidad de los instrumentos de medición en ciencias de la salud. *Enfermería Clínica*. 2005;15(4):227-36
92. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. 1988 May;81(5):697-706.
93. Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1996 Apr;80(4):278-81.
94. Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. [Diode laser photocoagulation for zone I pre-threshold retinopathy of prematurity]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001 Jan;76(1):19-23.
95. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis*. 2004 Jul 21;10:512-20.
96. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):936-41.
97. Myung JS, Paul Chan RV, Espiritu MJ, Williams SL, Granet DB, Lee TC, et al. Accuracy of retinopathy of prematurity image-based diagnosis by pediatric ophthalmology fellows: implications for training. *J AAPOS*. 2011 Dec;15(6):573-8.
98. Montés-Micó R. *OPTOMETRÍA. Principios básicos y aplicación clínica*. : Elsevier; 2011.
99. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS*. 2002 Apr;6(2):64-70.
100. Msall ME, Park JJ. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions. *Semin Perinatol*. 2008 Feb;32(1):42-50.
101. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1251-62.

102. Vyas J, Field D, Draper ES, Woodruff G, Fielder AR, Thompson J, et al. Severe retinopathy of prematurity and its association with different rates of survival in infants of less than 1251 g birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Mar;82(2):F145-9.
103. Lindstrom K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics.* 2007 Jul;120(1):70-7.
104. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):405-15.
105. Petrou S. Preterm birth--what are the relevant economic issues? *Early Hum Dev.* 2006 Feb;82(2):75-6.
106. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics.* 2007 Jul;120(1):1-9.
107. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:10-5.
108. Shah PK, Narendran V, Saravanan VR, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M. Screening for retinopathy of prematurity--a comparison between binocular indirect ophthalmoscopy and RetCam 120. *Indian J Ophthalmol.* 2006 Mar;54(1):35-8.
109. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011 Jan;39(1):23-9.
110. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology.* 2006 Sep;113(9):1547-52.
111. Lee JY, Du YE, Coki O, Flynn JT, Starren J, Chiang MF. Parental perceptions toward digital imaging and telemedicine for retinopathy of prematurity management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Jan;248(1):141-7.
112. Fielder AR, Gilbert C, Ells A, Quinn GE. Internet-based eye care. *Lancet.* 2006 Jan 28;367(9507):300-1.
113. Fielder AR, Gilbert C, Quinn G. Can ROP blindness be eliminated? *Biol Neonate.* 2005;88(2):98-100.
114. Balasubramanian M, Capone A, Jr., Hartnett ME, Pignatto S, Trese MT. The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study (Photo-ROP): study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Retina.* 2006 Sep;26(7 Suppl):S4-10.
115. Chiang MF, Keenan JD, Starren J, Du YE, Schiff WM, Barile GR, et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol.* 2006 Mar;124(3):322-7.
116. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Ophthalmology.* 2003 Nov;110(11):2113-7.
117. Roth DB, Morales D, Feuer WJ, Hess D, Johnson RA, Flynn JT. Screening for retinopathy of prematurity employing the retcam 120: sensitivity and specificity. *Arch Ophthalmol.* 2001 Feb;119(2):268-72.
118. Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. *Ophthalmology.* 2000 Jan;107(1):25-8.

119. Yen KG HD, Burke B, et al. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS*. 2002(6):64-70.
120. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS*. 2006 Apr;10(2):107-11.
121. Murakami Y, Silva RA, Jain A, Lad EM, Gandhi J, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRROP): 24-month experience with telemedicine screening. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88(3):317-22.
122. Silva RA, Murakami Y, Jain A, Gandhi J, Lad EM, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRROP): 18-month experience with telemedicine screening. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jan;247(1):129-36.
123. Paul Chan RV, Williams SL, Yonekawa Y, Weissgold DJ, Lee TC, Chiang MF. Accuracy of retinopathy of prematurity diagnosis by retinal fellows. *Retina*. 2010 Jun;30(6):958-65.
124. Richter GM, Sun G, Lee TC, Chan RV, Flynn JT, Starren J, et al. Speed of telemedicine vs ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):136-42.
125. Dhaliwal C, Wright E, Graham C, McIntosh N, Fleck BW. Wide-field digital retinal imaging versus binocular indirect ophthalmoscopy for retinopathy of prematurity screening: a two-observer prospective, randomised comparison. *Br J Ophthalmol*. 2009 Mar;93(3):355-9.
126. Chiang MF, Wang L, Busuioc M, Du YE, Chan P, Kane SA, et al. Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality. *Arch Ophthalmol*. 2007 Nov;125(11):1531-8.
127. Lajoie A, Koreen S, Wang L, Kane SA, Lee TC, Weissgold DJ, et al. Retinopathy of prematurity management using single-image vs multiple-image telemedicine examinations. *Am J Ophthalmol*. 2008 Aug;146(2):298-309.
128. Murakami Y, Jain A, Silva RA, Lad EM, Gandhi J, Moshfeghi DM. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDRROP): 12-month experience with telemedicine screening. *Br J Ophthalmol*. 2008 Nov;92(11):1456-60.
129. Scott KE, Kim DY, Wang L, Kane SA, Coki O, Starren J, et al. Telemedical diagnosis of retinopathy of prematurity intraphysician agreement between ophthalmoscopic examination and image-based interpretation. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1222-8.
130. Skalet AH, Quinn GE, Ying GS, Gordillo L, Dodobara L, Cocker K, et al. Telemedicine screening for retinopathy of prematurity in developing countries using digital retinal images: a feasibility project. *J AAPOS*. 2008 Jun;12(3):252-8.
131. Chiang MF, Starren J, Du YE, Keenan JD, Schiff WM, Barile GR, et al. Remote image based retinopathy of prematurity diagnosis: a receiver operating characteristic analysis of accuracy. *Br J Ophthalmol*. 2006 Oct;90(10):1292-6.
132. Wong RK, Ventura CV, Espiritu MJ, Yonekawa Y, Henchoz L, Chiang MF, et al. Training fellows for retinopathy of prematurity care: a Web-based survey. *J AAPOS*. 2012 Apr;16(2):177-81.
133. Kemper AR, Freedman SF, Wallace DK. Retinopathy of prematurity care: patterns of care and workforce analysis. *J AAPOS*. 2008 Aug;12(4):344-8.
134. Hammer DX, Ferguson RD, Ustun TE, Bigelow CE, Iftimia NV, Webb RH. Line-scanning laser ophthalmoscope. *J Biomed Opt*. 2006 Jul-Aug;11(4):041126.

ANEXOS



9. ANEXOS

9.1 Informe del Comité de Ética de investigaciones clínicas.

 Hospital Clínico San Carlos 	Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica
	C.P. - C.I. 11/101-E
	10 de marzo de 2011
CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos	
<u>INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</u>	
Dra. Mar García Arenillas Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos	
CERTIFICA	
<p>Que el proyecto de investigación titulado Evaluación del sistema "Acción dinámica ocular de la retinopatía del prematuro mediante telemedicina". Proyecto ADO con código interno nº 11/101-E del que es Investigadora Dña. Carolina Navarro Blanco de la Escuela Universitaria de Óptica de la Universidad Complutense de Madrid, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.</p>	
<p>Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto.</p>	
<p>Lo que firmo en Madrid, a 10 de marzo de 2011</p>	
	
Dra. Mar García Arenillas Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos	
Hospital Clínico San Carlos Doctor Martín Lagos, s/n. Madrid 28040 Madrid España Tel. 91 330 34 13 Fax: 91 330 32 99 Correo electrónico ceic hsc@salud.madrid.org	
Página 1	

9.2 Hoja de registro de exploración.

Sistema de notación basado en la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro utilizada en el Hospital Universitario La Paz de la Comunidad de Madrid.


Hospital Universitario La Paz
OFTALMOLOGIA INFANTIL


FECHA EXPLORACION _____

APELLIDOS _____ NOMBRE _____ N.H. _____

PESO AL NACER _____ PESO ACTUAL _____

EDAD GESTACIONAL _____ EDAD ACTUAL _____

DISTRES RRN _____ SEPSIS _____

DUCTUS AP _____ HEMORRAGIA IC _____

TRASFUSIONES y ET _____ ENTEROCOLITIS N _____

FACTORES MATERNOS _____

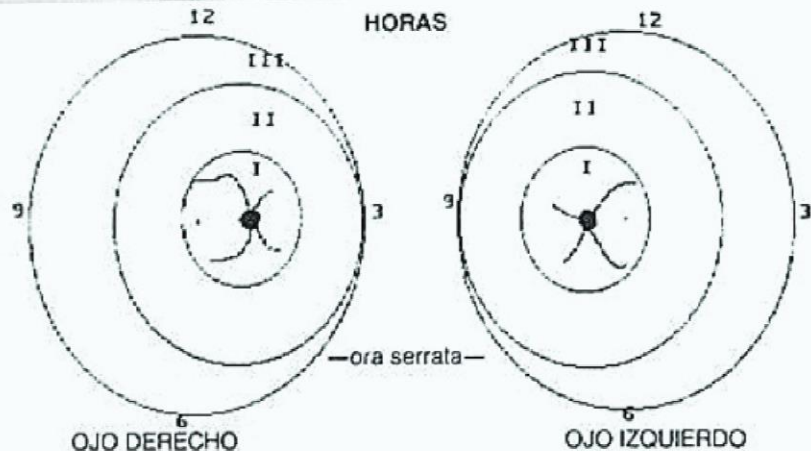
TEST DE APGAR _____ APNEAS _____

O2 _____

RIESGO ROP

OD	OI
leve	leve
medio	medio
grave	grave

HORAS



OJO DERECHO OJO IZQUIERDO

Ojo Derecho

	ZONA III	ZONA II	ZONA I
11-12			
10-11			
9-10			
8-9			
7-8			
6-7			

Ojo Izquierdo

	ZONA I	ZONA II	ZONA III
11-12			
10-11			
9-10			
8-9			
7-8			
6-7			

<p>0-No se puede ver oftalmoscópicamente</p> <p>1-Línea de demarcación</p> <p>2-Cresta</p> <p>3-Cresta y proliferación vítea</p> <p>4-4a. DR sin afectación macular</p> <p>5-4b. DR con afectación macular</p>	<p>6-5. DR con total túnel abierto</p> <p>7-5. DR total con túnel estrecho</p> <p>8-5. DR total con túnel indeterminado</p> <p>9-AVASCULAR, retina reimplacada, no retinopatía por el momento</p>
--	---

9.3 Resultados del "gold standard" de la Fase 0, estudio inicial, realizado por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta (OBI).

ID	Código	ROP	Grado ROP	Zona	Plus	Retinografías enviadas	Sesiones Repetidas	Tipo
1	1RA	Sí	2	II	Sí	3	7,68	1
2	10RA	No	0	II	No	4		4
3	10LA	No	0	II	No	4	11,69	4
4	12LA	Sí	2	II	Sí	5	40,62	1
5	10RB	Sí	4		Sí	4		1
6	12RA	Sí	2	II	Sí	4	47,59	1
7	1RA	Sí	2	II	Sí	3		1
8	13LA	No	0			4		4
9	14RA	Sí	2	II	Sí	5	26,67	1
10	14LA	Sí	2	II	Sí	4	28,51	1
11	10LA	No	0	II	No	4		4
12	14LB	Sí	3	II	Sí	4	42,49,57,61	1
13	16RA	No	0		No	3		4
14	16LA	No	0		No	3		4
15	17RC	No	0			3		4
16	18RA	Sí	2	II	Sí	5	29,39,45,55	1
17	18LA	Sí	2	II	Sí	2	43 70	1
18	18RB	Sí	3	II	Sí	3	54,66	1
19	28RA	No	0	III	No	4		4
20	18LB	Sí	2	II	Sí	4	30,44,53,64	1
21	26RA	No	0		No	3	35,56	4
22	19LA	No	0			3		4
23	21RB	Sí	2	III	Sí	5		1
24	24LA	Sí	1	III	No	3	31,34,48.58	3
25	21LB	Sí	2	III	Sí	4	50,65	1
26	14RA	Sí	2	II	Sí	5		1
27	28LA	No	0	III	No	3	46,63	4
28	14LA	Sí	2	II	Sí	4		1
29	18RA	Sí	2	II	Sí	5		1
30	18LB	Sí	2	II	Sí	4		1
31	24LA	Sí	1	III	No	3		3
32	24RA	Sí	1	III	No	4	38,52	3
33	27RA	No	0		No	4	41, 60	4
34	24LA	Sí	1	III	No	3		3
35	26RA	No	0		No	3		4
36	27LA	No	0	III	No	3		4
37	26LA	No	0		No	4		4
38	24RA	Sí	1	III	No	4		3
39	18RA	Sí	2	II	Sí	5		1
40	12LA	Sí	2	II	Sí	5		1

ANEXOS

41	27RA	No	0		No	4	4
42	14LB	Sí	3	II	Sí	4	1
43	18LA	Sí	2	II	Sí	2	1
44	18LB	Sí	2	II	Sí	4	1
45	18RA	Sí	2	II	Sí	5	1
46	28LA	No	0	III	No	3	4
47	12RA	Sí	2	II	Sí	4	1
48	24LA	Sí	1	III	No	3	3
49	14LB	Sí	3	II	Sí	4	1
50	21LB	Sí	2	III	Sí	4	1
51	14LA	Sí	2	II	Sí	4	1
52	24RA	Sí	1	III	No	4	3
53	18LB	Sí	2	II	Sí	4	1
54	18RB	Sí	3	II	Sí	3	1
55	18RA	Sí	2	II	Sí	5	1
56	26RA	No	0		No	3	4
57	14LB	Sí	3	II	Sí	4	1
58	24LA	Sí	1	III	No	3	3
59	12RA	Sí	2	II	Sí	4	1
60	27RA	No	0		No	4	4
61	14LB	Sí	3	II	Sí	4	1
62	12LA	Sí	2	II	Sí	5	1
63	28LA	No	0	III	No	3	4
64	18LB	Sí	2	II	Sí	4	1
65	21LB	Sí	2	III	Sí	4	1
66	18RB	Sí	3	II	Sí	3	1
67	14RA	Sí	2	II	Sí	5	1
68	1RA	Sí	2	II	Sí	3	1
69	10LA	No	0	II	No	4	4
70	18LA	Sí	2	II	Sí	2	1

9.4 Respuestas del oftalmólogo 8 experto en Retinopatía del Prematuro (ROP) en comparación con el resultado obtenido por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta ("gold standard") en la fase 0.

Carpeta	Resultados Experto en ROP con oftalmoscopia indirecta						Resultados Oftalmólogo 8 Experto en ROP Con cámara RetCam					
	ROP	Grado	Zona	Plus	Remitir	Tipo	ROP	Grado	Zona	Plus	Remitir	Tipo
1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
2	No				No	NO ROP	Sí	1	II	Sí	Sí	Tipo 3
3	No				No	NO ROP	No			Sí	Sí	NO ROP
4	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
5	Sí	4	I	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	4	II	Sí	Sí	Tipo 1
6	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
7	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
8	No				No	NO ROP	No			Sí	No	NO ROP
9	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
10	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
11	No				No	NO ROP	No			Sí	Sí	NO ROP
12	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
13	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
14	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
15	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
16	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
17	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	No			No	No	NO ROP
18	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
19	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
20	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
21	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
22	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
23	Sí	2	III	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	1	II	Sí	Sí	Tipo 3
24	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
25	Sí	2	III	Sí	Sí	Tipo 1	No				No	NO ROP
26	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
27	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
28	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
29	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
30	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
31	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
32	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	1	II	Sí	Sí	Tipo 3
33	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
34	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
35	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
36	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
37	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
38	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	1	II	Sí	Sí	Tipo 3

ANEXOS

39	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
40	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
41	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
42	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
43	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	No				No	NO ROP
44	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
45	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
46	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
47	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
48	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
49	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
50	Sí	2	III	Sí	Sí	Tipo 1	No				No	NO ROP
51	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
52	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	1	II	Sí	Sí	Tipo 3
53	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
54	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
55	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
56	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
57	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
58	Sí	1	III	No	No	Tipo 3	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
59	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
60	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
61	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
62	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
63	No				No	NO ROP	No				No	NO ROP
64	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
65	Sí	2	III	Sí	Sí	Tipo 1	No				No	NO ROP
66	Sí	3	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
67	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
68	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1
69	No				No	NO ROP	No			Sí	Sí	NO ROP
70	Sí	2	II	Sí	Sí	Tipo 1	No				No	NO ROP

9.5 Respuestas del oftalmólogo experto en retinopatía del prematuro (ER 1) en comparación con el resultado obtenido por el experto en ROP con oftalmoscopia indirecta ("gold standard") en la Fase 1.

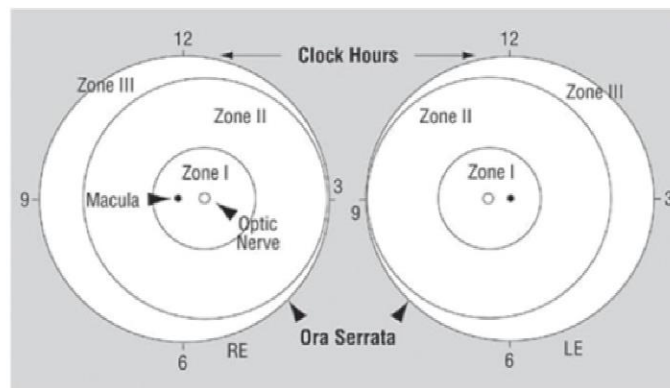
Carpeta	Resultados Experto en ROP con oftalmoscopia indirecta					Resultados Oftalmólogo Experto en ROP ER 1 Con cámara RetCam				
	Grado-B	Zona-B	Plus-B	Tipo-B	Remitir-B	Grado	Zona	Plus	Remitir	Tipo
1	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
2	3	II	Sí	1	Sí	1	II	Sí	0	3
3	3	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
4	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
5	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
6	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
7	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
8	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
9	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
10	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
11	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
12	1	II	No	3	No	2	II	No	No	3
13	3	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
14	1	II	No	3	No	1	II	Sí	No	3
15	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
16	1	II	No	3	No	1	II	No	No	3
17	1	II	No	3	No	2	II	No	No	3
18	3	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
19	1	II	No	3	No	2	II	Sí	Sí	1
20	1	II	No	3	No	2	II	Sí	Sí	1
21	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
22	3	II	Sí	1	Sí	3	II	Sí	Sí	1
23	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
24	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
25	2	II	No	3	No	2	II	No	No	3
26	3	II	Sí	1	Sí	3	II	Sí	Sí	1
27	3	II	No	2	Sí	3	II	Sí	Sí	1
28	2	II	Sí	1	Sí	2	II	Sí	Sí	1
29	2	II	No	3	No	2	II	Sí	Sí	1
30	2	II	Sí	1	1	2	II	Sí	Sí	1

9.6 Guía de entrenamiento de los evaluadores en el diagnóstico de la retinopatía del prematuro desarrollada por los autores.

ESTADIFICACION DE ROP

A) Localización por zonas:

- **Zona I:** círculo imaginario centrado en papila cuyo radio es dos veces la distancia centro de la papila al centro de la mácula.
- **Zona II:** círculo concéntrico a la zona I, se extiende desde el límite de la zona I a la ora serrata nasal.
- **Zona III:** espacio semilunar restante por fuera de la Zona II. Es la última en vascularizarse y la más afectada por ROP.

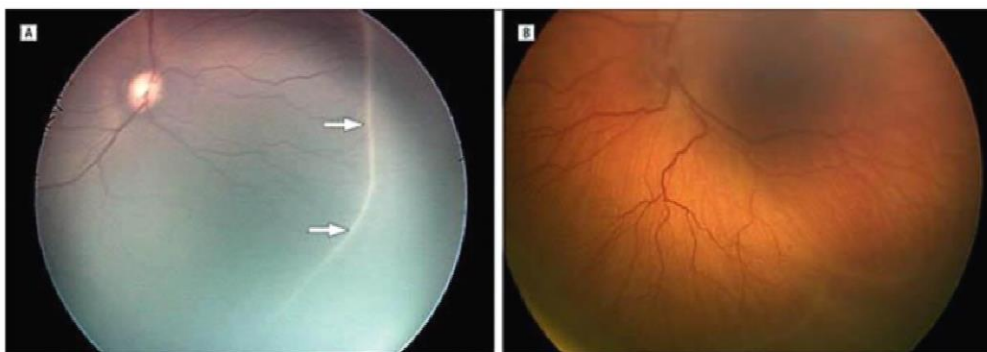


B) Extensión:

Se determina en horas de reloj, en sectores de 30° (cada sector horario equivale a 30° de circunferencia).

C) Gravedad de la afección:

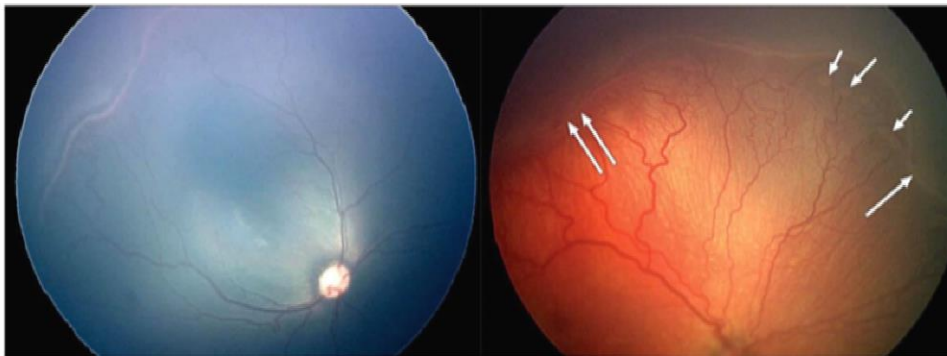
- **Grado 1:** línea de demarcación blanca, delgada y plana que separa la retina avascular de la retina vascularizada.



An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

Figura 1. Grado 1: línea de demarcación (A y B).

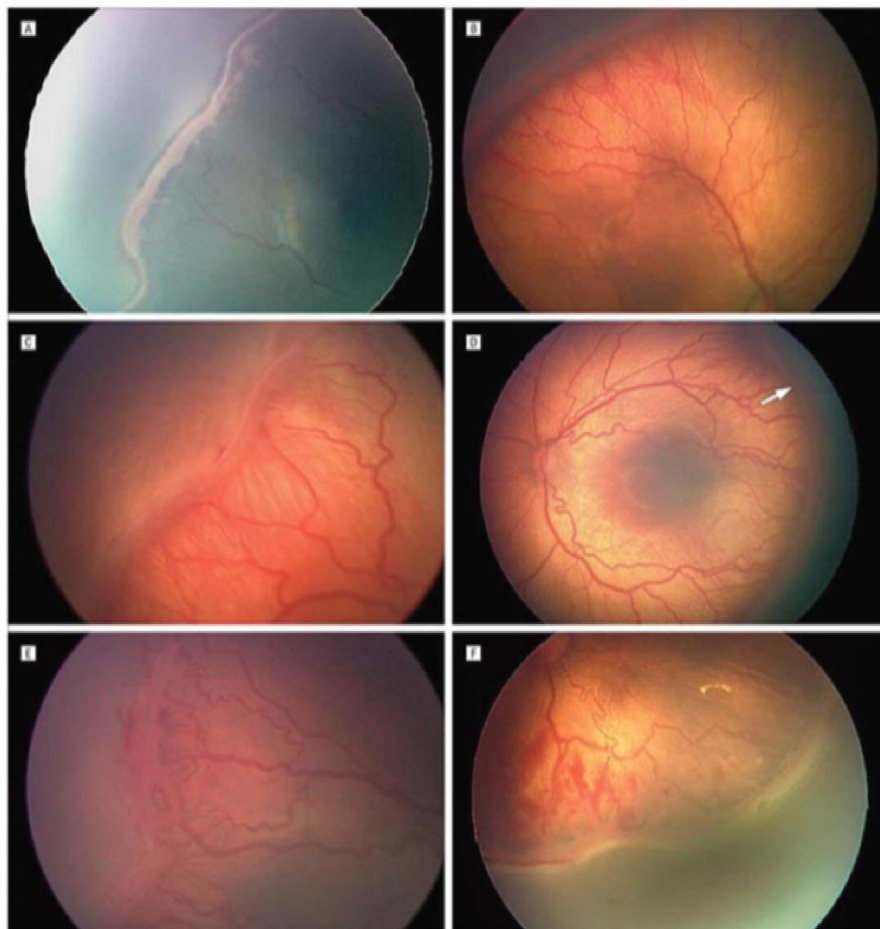
□ **Grado 2:** la línea de demarcación se engrosa y se proyecta hacia el vítreo. El color de la cresta puede variar de blanco a rosa y los vasos pueden dejar el plano retiniano posterior a la cresta para adentrarse en ésta.



An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

Figura 2. Se observa la cresta a nivel de la unión entre la retina vascularizada y la retina avascular. En la imagen derecha, puede apreciarse una pequeña zona de grado 3 (doble flecha larga)

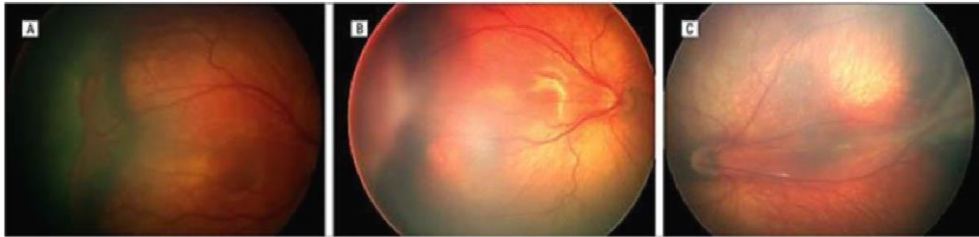
□ **Grado 3:** la línea de demarcación presenta proliferación fibrovascular extrarretiniana (neovascularización) que se extiende desde la cresta hacia el vítreo. La severidad de la lesión del estadio 3 puede subdividirse en leve, moderada o grave dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular extrarretiniano que infiltra el vítreo.



An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

Figura 3. Progresión real de la ROP desde grado 3 moderado (A) a severo (F).

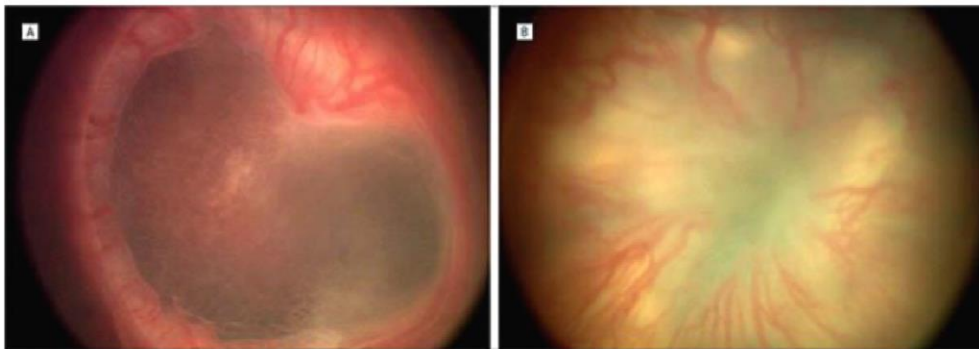
- **Grado 4:** presencia de desprendimiento de retina parcial. Se divide en estadio 4A (extrafoveal, localizado en periferia) y estadio 4B (área macular afectada).



An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

Figura 4. A) Estadio 4A (DR extrafoveal parcial). B) Estadio 4B (DR parcial con afectación macular). C) Estadio 4B (DR con un importante desplazamiento temporal de los vasos y la mácula).

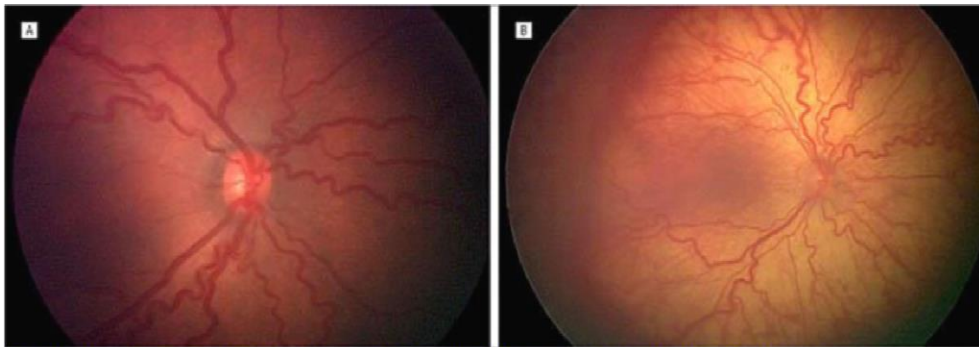
- **Grado 5:** desprendimiento de retina total. Se clasifica según su apertura en la zona anterior y posterior.



An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

Figura 5. A) ROP grado 5, se observa un DR total con una configuración en embudo. B) Imagen correspondiente a un DR total en embudo estando éste abierto en la región anterior y estrechado posteriormente.

- **Enfermedad plus (*):** dilatación y tortuosidad vascular en polo posterior en al menos dos cuadrantes. Indica actividad angiogénica y puede ir acompañada de cualquier estadio de ROP.



An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.

Figura 6. Enfermedad plus: dilatación venosa posterior y tortuosidad arteriolar.

CRITERIOS DE TRATAMIENTO

Según los criterios establecidos por el estudio ETROP (*Early Treatment of Retinopathy of Prematurity*) se debe considerar la realización de tratamiento en los siguientes casos:

❖ ROP tipo 1

- Zona I:

- cualquier estadio con enfermedad plus.
- estadio 3 con o sin enfermedad plus.

- Zona II: estadios 2 ó 3 con enfermedad plus.

La enfermedad de plus en estos estadios requiere al menos 2 cuadrantes (normalmente 6 o más horas de reloj).

Conviene realizar revisiones periódicas en:

❖ ROP tipo 2:

- Zona I: ROP estadio 1 ó 2 sin enfermedad de plus.
- Zona II: ROP estadio 3 sin enfermedad de plus.

Teniendo en cuenta estos criterios el especialista en el diagnóstico de imágenes deberá remitir al experto en ROP para un posible tratamiento los siguientes casos:

- Zona I: todos los grados.
- Zona II o III: grados 2,3 plus

GRADO	1	1*	2	2*	3	3*	4	4*	5	5*	
				ZONAS II/ III							
	ZONAS I										