

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Características de la mácula, nervio óptico y simetría interocular en
pacientes prematuros medidas con tomografía de coherencia óptica**

MEMORIA PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

José Luis Torres Peña

Directores:

María Pilar Tejada Palacios

Julián García Feijoo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

CARACTERÍSTICAS DE LA MÁCULA, NERVIÓ ÓPTICO Y SIMETRÍA INTEROCULAR EN
PACIENTES PREMATUROS MEDIDAS CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

MEMORIA PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

JOSÉ LUIS TORRES PEÑA

DIRECTORES:

MARÍA PILAR TEJADA PALACIOS

JULIÁN GARCÍA FEIJOO

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Pilar Tejada, por su incansable dedicación, ánimo y trabajo para sembrar en todos nosotros el entusiasmo por la medicina y la investigación, y haberme dado la confianza de formar parte de su equipo.

A Julián García Feijoo, por su apoyo y disponibilidad.

A Ana Ortueta, mi amiga y compañera de tesis, porque sin ella este trabajo no hubiera sido igual.

A Pilar Tejada, Esperanza Gutiérrez, María Isabel Redondo y Manuel Ferro, por su apoyo y confianza para formar parte del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

A todas mis compañeras de la sección de glaucoma del Hospital Universitario 12 de Octubre, gracias por vuestro apoyo y licencias durante el periodo de elaboración de este trabajo.

A mis padres y hermana, por su apoyo incondicional, por ser un ejemplo de trabajo, dedicación y constancia. Sois lo más importante de mi vida.

A ti, María, por tu amor, paciencia y apoyo constante durante este proyecto, una muestra de nuestra aventura llamada vida.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| AGRADECIMIENTOS | 6 |
| ÍNDICE | 10 |
| ABREVIATURAS..... | 14 |
| RESUMEN | 19 |
| SUMMARY | 27 |
| HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS | 34 |
| COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS..... | 37 |
| Ponente en cursos y/o congresos | 39 |
| Comunicaciones orales | 39 |
| Comunicaciones en panel | 39 |
| JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS | 40 |
| INTRODUCCIÓN | 45 |
| Embriogénesis ocular, desarrollo de mácula y nervio óptico | 48 |
| Desarrollo macular..... | 50 |
| Desarrollo del nervio óptico..... | 50 |
| Morbilidad de los prematuros | 54 |
| Efecto de la prematuridad en el desarrollo vascular retiniano..... | 55 |
| Efecto de la prematuridad y el desarrollo Macular | 56 |
| Efecto de la prematuridad y desarrollo de nervio óptico | 58 |
| Efecto de la prematuridad y desarrollo del SNC | 58 |
| Utilización de OCT en oftalmología..... | 60 |
| Importancia de la simetría interocular | 62 |
| OBJETIVOS | 64 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 67 |
| Tipo de estudio | 69 |
| Garantías éticas..... | 69 |
| Selección de la muestra | 69 |

| | |
|---|------------|
| Criterios de inclusión para los participantes prematuros | 69 |
| Criterios de exclusión..... | 70 |
| Resultado y variables del estudio | 70 |
| Exploración con tomografía de coherencia óptica..... | 71 |
| Análisis de datos | 73 |
| Financiación | 76 |
| RESULTADOS..... | 77 |
| <i>Capítulo 1: Resultados del estudio macular.....</i> | <i>79</i> |
| 1.1. Características generales de la muestra | 79 |
| 1.2. Estudio de la agudeza visual y el grosor macular | 82 |
| 1.3. Estudio del grosor macular y características al nacimiento..... | 86 |
| <i>Capítulo 2: Resultados del estudio de parámetros del nervio óptico.....</i> | <i>104</i> |
| 2.1. Características generales de la muestra | 104 |
| 2.2. Parámetros anatómicos de nervio óptico y características al nacimiento | 107 |
| 2.3. Parámetros anatómicos del nervio óptico y variables de eventos adversos postnatales .. | 116 |
| <i>Capítulo 3: Análisis de simetría interocular</i> | <i>124</i> |
| 3.1. Estudio de simetría interocular macular..... | 124 |
| 3.2. Estudio de simetría interocular en el nervio óptico..... | 129 |
| DISCUSIÓN..... | 133 |
| 1. Discusión sobre el estudio de grosor macular..... | 135 |
| 2. Discusión sobre el estudio de nervio óptico..... | 140 |
| 3. Discusión sobre la simetría interocular en prematuros | 145 |
| 4. Limitaciones del estudio..... | 148 |
| 5. Fortalezas del estudio..... | 148 |
| CONCLUSIONES..... | 150 |
| BIBLIOGRAFÍA | 153 |
| ANEXOS | 170 |
| <i>Anexo 1: Informe del Comité ético de investigación clínica</i> | <i>172</i> |

ABREVIATURAS

TABLA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| <i>ANR</i> | <i>Anillo neurorretiniano</i> |
| <i>CCI</i> | <i>Coeficiente de correlación intraclase</i> |
| <i>Ratio CD</i> | <i>Ratio del área de la excavación/área de disco</i> |
| <i>CFNR</i> | <i>Capa de fibras nerviosas de la retina</i> |
| <i>CFNRp</i> | <i>Capa de fibras nerviosas de la retina peripapilares</i> |
| <i>CG</i> | <i>Célula ganglionar</i> |
| <i>CNI</i> | <i>Capa nuclear interna</i> |
| <i>CPI</i> | <i>Capa plexiforme interna</i> |
| <i>D</i> | <i>Dioptrías</i> |
| <i>DBP</i> | <i>Displasia broncopulmonar</i> |
| <i>DE</i> | <i>Desviación estándar</i> |
| <i>EDI</i> | <i>Enhanced depth imaging</i> |
| <i>EE</i> | <i>Equivalente esférico</i> |
| <i>EG</i> | <i>Edad gestacional</i> |
| <i>EHI</i> | <i>Encefalopatía hipóxica isquémico</i> |
| <i>EPR</i> | <i>Epitelio pigmentario de la retina</i> |
| <i>ETDRS</i> | <i>Early Treatment diabetic retinopathy study</i> |
| <i>FCF</i> | <i>Factor de Crecimiento fibroblástico</i> |
| <i>HIV1-2-3</i> | <i>Hemorragia interventricular grado 1-2-3</i> |
| <i>HZR</i> | <i>Horizontal</i> |

| | |
|---------------|---|
| <i>IC</i> | <i>Intervalo de confianza</i> |
| <i>IGF1</i> | <i>Factor de crecimiento de insulina tipo 1</i> |
| <i>IS</i> | <i>Segmentos internos</i> |
| <i>ISNT</i> | <i>Inferior superior nasal temporal</i> |
| <i>LA</i> | <i>Longitud axial</i> |
| <i>LPV</i> | <i>Leucomalacia periventricular</i> |
| <i>M</i> | <i>Media</i> |
| <i>MAVC</i> | <i>Mejor agudeza visual corregida</i> |
| <i>MB</i> | <i>Membrana de Bruch</i> |
| <i>MBPN</i> | <i>Muy bajo peso al nacer</i> |
| <i>NEC</i> | <i>Enterocolitis necrotizante</i> |
| <i>NGL</i> | <i>Núcleo geniculado lateral</i> |
| <i>OCT</i> | <i>Tomografía de coherencia óptica</i> |
| <i>OS</i> | <i>Segmentos externos</i> |
| <i>P95</i> | <i>Percentil 95</i> |
| <i>PEG</i> | <i>Pequeño para edad gestacional</i> |
| <i>PIO</i> | <i>Presión intraocular</i> |
| <i>PN</i> | <i>Peso al nacer</i> |
| <i>ROP</i> | <i>Retinopatía de la prematuridad</i> |
| <i>SD-OCT</i> | <i>Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral</i> |
| <i>SNC</i> | <i>Sistema nervioso central</i> |
| <i>TABSTM</i> | <i>Topcon Advances Boundary Segmentation</i> |

| | |
|----------------|---|
| <i>TTO</i> | <i>Tratamiento</i> |
| <i>VEGF</i> | <i>Factor de crecimiento endotelial</i> |
| <i>VERTI</i> | <i>Vertical</i> |
| <i>VM1-2-3</i> | <i>Ventriculomegalia grado 1-2-3</i> |

RESUMEN

RESUMEN

Título

Características de la mácula, nervio óptico y simetría interocular en pacientes prematuros medidas con tomografía de coherencia óptica.

Introducción

El parto prematuro se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG), encontrando mayor supervivencia hoy en día que hace unos 15-20 años, especialmente los recién nacidos muy prematuros (<32 semanas). El parto prematuro ocasiona un cambio en las condiciones fisiológicas del desarrollo del niño, privándole de la hipoxia fisiológica del útero o alterando las hormonas, factores de crecimiento o nutrientes maternos. Dentro de los órganos blanco de este proceso, se encuentran los ojos que pueden estar sujetos a trastornos que conducen a diferentes grados de deterioro.

Además de la retinopatía del prematuro, se han reportado datos sobre otras afecciones oftalmológicas relacionadas con la prematuridad, tales como el engrosamiento macular, o alteraciones sobre el nervio óptico, entre otras. Estas variaciones anatómicas podrían verse influenciadas por la inmadurez propia de la prematuridad o por los eventos adversos que se presentan después del nacimiento. Además, es posible que estos factores actúen como agravantes.

Para estudiar las variaciones de la mácula y del nervio óptico, la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha demostrado utilidad en población pediátrica. Este instrumento aporta mediciones casi histológicas de estas estructuras con alta fiabilidad y reproducibilidad.

Material y Métodos

Muestra:

La muestra fue conformada por niños entre los cinco y ocho años de edad provenientes del programa de seguimiento del niño prematuro. Para el seguimiento en este programa, los pacientes deben tener alguno de los siguientes antecedentes: peso al nacer (PN)

menor de 1500g, edad gestacional (EG) menor de 32 semanas, o alteración neurológica señalada por pediatría.

Los pacientes a término presentaron mas de 2500g al nacer y EG mayor de 37 semanas. Estos pacientes provienen del estudio de base normativa para OCT pediátrica realizado por Muñoz, de este mismo grupo de investigación. Fueron emparejados utilizando el criterio de edad con los pacientes prematuros.

Análisis de datos:

Una vez seleccionados los pacientes, se les realizó una exploración oftalmológica completa y posteriormente se les realizó el estudio tomográfico con la OCT de Topcon 3D-2000. Estudiamos la mácula y el nervio óptico de ambos ojos. Estas mediciones fueron realizadas por la misma persona.

Los datos clínicos para elaborar los grupos de variables perinatales se obtuvieron de los antecedentes médicos de las historias clínicas. Estos datos se clasificaron en dos grupos: al momento del nacimiento y los eventos adversos postnatales, que incluyen todos aquellos presentados por el paciente desde el nacimiento hasta el alta médica de neonatología.

Las características al momento del nacimiento incluyeron: edad gestacional, peso al nacer, ser pequeño para edad_gestacional (PEG), es decir, tener un percentil de peso por debajo de 10, sexo y etnia.

Los eventos adversos posnatales fueron la presencia de ROP, sepsis confirmada por cultivo, shock que requiriera fármacos vasoactivos, enterocolitis necrotizante grave (NEC), cirugía neonatal, displasia broncopulmonar (DBP), administración de corticosteroides postnatales y hallazgos de lesión cerebral en los exámenes de ultrasonido cerebral (ECO).

Para estudiar la variación del grosor macular y las características al momento del nacimiento, utilizamos como variables predictoras la EG y el PN.

En el caso del nervio óptico, también utilizamos como variables predictoras la EG y el PN. Además, también se estudió la influencia de la presencia de eventos adversos postnatales

en estos datos. Para evaluar la dependencia entre las mediciones oculares en el mismo paciente, utilizamos modelos lineales de efectos mixtos, utilizando como nivel de análisis al paciente, y como unidad de medida, el ojo.

El estudio de simetría interocular fue realizado únicamente en niños prematuros, utilizando el coeficiente de correlación intraclase y la diferencia absoluta interocular.

Resultados

Estudio macular:

La población del estudio macular estuvo compuesta por 49 recién nacidos a término y 106 recién nacidos prematuros. La mácula de los niños nacidos muy prematuros era más gruesa en la zona central (A1 y mínimo foveal), y tenía una morfología diferente en el anillo interno y externo en comparación con los niños a término.

La zona macular donde se encontraron mayores diferencias fue A1. El mayor grosor se identificó en el grupo de 24 a 25 semanas (254,6 +/- 32,8 um). Esta disminución progresiva del grosor macular a medida que aumenta la edad gestacional se mantuvo hasta las 32 semanas. El anillo interno (A2 - A5) fue más grueso en el grupo de término que en el grupo de prematuros ($p < 0.01$), mientras que el anillo externo (A6 - A9) fue más delgado en el grupo de término que en el grupo de prematuros ($p < 0.01$).

Una prueba de tendencia confirmó el cambio en el grosor macular (valores de $p < 0,001$ para todas las áreas). No se encontraron diferencias ni en el anillo interior ni en el exterior entre los diferentes grupos de niños prematuros ($p = 0,12$).

Estudio de nervio óptico

El estudio del nervio óptico estuvo compuesto por una muestra de 106 niños pretérmino (212 ojos) y 26 niños a término (52 ojos).

Encontramos una excavación media en prematuros de 0,25 (0,14) y en niños a término de 0,26 (0,15), $p=0,74$. Al comparar a estos dos grupos observamos que existe diferencia en el volumen del anillo, que es mayor en el grupo de prematuros 0,75 (0,35) frente a 0,56 (0,33) de los términos, $p < 0,001$. No se encontraron diferencias en el resto de parámetros, todas las $p > 0,05$. Si bien se encontró que el diámetro horizontal y vertical de

la papila de los prematuros es mayor que la de los a término ($p=0,04$ y $p=0,05$ respectivamente), no encontramos diferencias en la ratio del diámetro vertical/horizontal entre grupos ($p=0,89$), siendo de 1,14 (DS 0,11) para los prematuros y de 1,14 (DS 0,09) para los términos.

En cuanto a la relación entre los eventos adversos postnatales, el grupo con sepsis presenta una reducción de área de anillo y volumen de anillo, ambas $p<0,01$. Los pacientes con enterocolitis necrotizante, presentaron el área de disco y el área de copa aumentada y un área de anillo disminuida, todas las $p<0,05$. Las ratios C/D fueron mayores en los pacientes con enterocolitis, todas la $p<0,01$. El volumen de la copa fue mayor, $p=0,05$; mientras que el volumen del anillo fue menor, $p<0,001$; así como el diámetro horizontal fue mayor, $p=0,02$; mientras que no encontramos diferencia en el diámetro vertical, $p=0,54$. Los pacientes con cirugía neonatal, presentaron un área de anillo menor, $p=0,05$; la ratio C/D fue mayor, $p=0,04$; el volumen de anillo fue menor, $p<0,001$. Los pacientes con displasia broncopulmonar presentaron un área de copa mayor, $p=0,02$; la ratio C/D aumentado, $p=0,02$; la ratio vertical mayor, $p=0,02$; ratio C/D horizontal aumentado, $p<0,01$; y un volumen de anillo disminuido, $p=0,05$. Los pacientes que usaron corticoides presentaron una ratio C/D horizontal mayor, $p=0,03$; pero este valor no mantuvo significancia en el análisis multivariante. Los pacientes que presentaron shock, mostraron únicamente un área de copa mayor, $p=0,03$; la ratio C/D mayor, $p=0,02$; la ratio C/D horizontal mayor, $p=0,002$; la ratio c/D vertical mayor, $p=0,02$; y un volumen de anillo menor, $p=0,04$. Al estudiar la variable lesión cerebral, encontramos una mayor área de excavación en el grupo de prematuros con lesión cerebral grave de 0,36 [0,11], $p<0,01$. El área de anillo presentó una variación de -0,18 [0,10], $p=0,10$; mientras que la ratio C/D fue mayor en el grupo de lesión cerebral grave en 0,08 [0,03], $p=0,02$. El volumen del anillo fue menor en este grupo en 0,19 [0,08], $p=0,02$.

Estudio de simetría interocular

La simetría solo se estudió en el grupo de prematuros, y fue alta en términos de correlación intraclase y diferencia interocular. Los coeficientes de correlación intraclase fueron todos superiores a 0,7 ($p < 0,01$). Cuando el análisis se realizó en intervalos de dos semanas de edad gestacional, los coeficientes de correlación fueron superiores a 0,6 para

los niños nacidos a las 32 semanas o antes. La mayor diferencia interocular se encontró en la zona central, que está representada por el mínimo foveal y A1. Encontramos menor diferencia interocular en los anillos interior y exterior. La diferencia absoluta de equivalente esférico fue de media 0,35 D (DE 0,49) y el valor máximo fue 2,76 D. En cuanto a la simetría del nervio óptico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de ambos ojos. Los CCI para las mediciones de grosor de la simetría interocular fueron altos (CCIs ≥ 0.6), para el área de disco, área de copa, volumen de copa y diámetro horizontal, y fueron medios (CCIs >0.4 y <0.6) para el resto de parámetros, excepto la ratio C/D horizontal que fue de 0.34. En cuanto a la distribución por equivalentes esférico observamos que existe diferencia en la ratio C/D vertical, siendo mas bajo en el grupo de miopes con una media de 0,07 (0,07), $p=0,05$. En la distribución de los grupos por 0,5 D de equivalente absoluto, observamos que los ojos que presentaron mayor diferencia de equivalente, presentaron mayor diferencia en la ratio C/D vertical de 0,14 (0,12), $p=0,01$; y mayor diferencia de ratio C/D horizontal de 0,19 (0,16), $p=0,02$; así como mayor diferencia en el volumen del anillo en 0,25 (0,29), $p=0,03$.

Conclusiones

1. En el estudio macular encontramos que, los niños nacidos prematuros presentan remodelado del perfil macular. Esto implica mayor grosor central con disminución de la depresión foveal, disminución del anillo interno y aumento del grosor del anillo externo, que persiste hasta la edad escolar.
2. En el estudio de nervio óptico encontramos que existen diferencias anatómicas en la cabeza del nervio óptico, presentando mayor volumen del anillo, en los niños pretérmino comparado con los a término. En cuanto a los eventos adversos postnatales, podemos decir que los niños prematuros afectados por sepsis tuvieron un área y un volumen de anillo neuroretiniano disminuidos. Asimismo, los prematuros que tuvieron cirugía neonatal también presentaron un anillo neuroretiniano disminuido. Los afectados por enterocolitis necrotizante presentaron una disminución del anillo neuroretiniano y una copa aumentada. Los prematuros que presentaron displasia bronco pulmonar y shock con necesidad de drogas vasoactivas, presentaron aumento del tamaño de la copa. La

lesión cerebral grave se acompaña de un aumento de la copa a costa de una disminución del anillo neuroretiniano.

3. En el estudio de simetría interocular podemos decir que la mácula de los niños prematuros tiene una simetría muy alta en el anillo externo e interno, presentando mayor variabilidad en la zona central. En el caso de la simetría del nervio óptico de los niños pretérmino, encontramos mayor asimetría en las ratios C/D y en el volumen del anillo. El grado de asimetría es mayor que en estudios de niños a término, y no encontramos correlación con la edad gestacional ni el peso al nacer.

SUMMARY

SUMMARY

Title

Characteristics of the macula, optic nerve and interocular symmetry in premature patients measured with optical coherence tomography.

Introduction

Preterm labor is defined as birth before 37 weeks of gestational age (GA) finding greater survival today than 15-20 years ago, especially very preterm newborns (<32 weeks). Preterm birth causes a change in the physiological conditions of the child's development, depriving the uterus of physiological hypoxia or altering maternal hormones, growth factors or nutrients. Within the target organs of this process, are the eyes that can be subject to disorders that lead to different degrees of deterioration.

In addition to retinopathy of prematurity, data have been reported on other ophthalmological conditions related to prematurity, such as macular thickening or alterations on the optic nerve, among others. These anatomical variations could be influenced by the immaturity typical of prematurity or by the adverse events that occur after birth. Additionally, these factors may act as aggravating factors.

To study the variations of the macula and the optic nerve, optical coherence tomography (OCT) has proven useful in the pediatric population. This instrument provides near histological measurements of these structures with high reliability and reproducibility.

Material and methods

Sample:

The sample consisted of children between five and eight years of age from the preterm infant follow-up program. For follow-up in this program, patients must have any of the following antecedents: birth weight (PN) less than 1500g, gestational age (GA) less than 32 weeks or neurological alteration indicated by pediatrics.

Term patients presented more than 2500g at birth and GA greater than 37 weeks. These patients came from the normative-based study for pediatric OCT carried out by Muñoz,

from this same research group and were matched using the age criterion with premature patients.

Data Analysis:

Once the patients had been selected, they underwent a complete ophthalmological examination and subsequently underwent the tomographic study with the OCT of Topcon 3D-2000. We studied the macula and optic nerve of both eyes, making the measurements by the same researcher.

The clinical data to prepare the groups of perinatal variables were obtained from the medical history of the medical records. These data were classified into two groups: at the time of birth and postnatal adverse events, which include all those presented by the patient from birth to discharge from neonatology.

Characteristics at birth included: gestational age, birth weight, being small for gestational age (SGA), defined as having a weight percentile below 10, gender, and ethnicity.

Postnatal adverse events were the presence of ROP, culture-confirmed sepsis, shock requiring vasoactive drugs, severe necrotizing enterocolitis (NEC), neonatal surgery, bronchopulmonary dysplasia (BPD), administration of postnatal corticosteroids, and findings of brain injury on examinations of brain ultrasound (ECO).

To study the variation in macular thickness and characteristics at birth, we used GA and PN as predictive variables.

In the case of the optic nerve, we also used GA and PN as predictor variables. Furthermore, the influence of the presence of postnatal adverse events on these data was also studied. To assess the dependence between ocular measurements in the same patient, we used linear mixed-effects models with the patient as the level and the eye as the unit of analysis.

The interocular symmetry study was performed only in premature infants, using the intraclass correlation coefficient and the interocular absolute difference.

Results

Macular study:

The macular study population consisted of 49 term infants and 106 preterm infants. The macula of infants born very preterm was thicker in the central zone (A1 and foveal minimum) and had a different morphology in the inner and outer ring compared to term infants.

The macular area where the greatest differences were found was A1. The greatest thickness was identified in the 24 to 25 week group (254.6 +/- 32.8 um). This progressive decrease in macular thickness with increasing gestational age was maintained until 32 weeks. The inner ring (A2 - A5) was thicker in the term group than in the premature group ($p < 0.01$), while the outer ring (A6 - A9) was thinner in the term group than in the group premature infants ($p < 0.01$).

A trend test confirmed the change in macular thickness (p values < 0.001 for all areas). No differences were found in either the inner or outer ring between the different groups of premature infants ($p = 0.12$).

Optic nerve study:

The study of the optic nerve consisted of a sample of 106 preterm children (212 eyes) and 26 term children (52 eyes).

We found a mean cup in premature infants of 0.25 (0.14) and in term children of 0.26 (0.15), $p = 0.74$. When comparing these two groups, we observe that there is a difference in the volume of the ring, which is greater in the premature group 0.75 (0.35) compared to 0.56 (0.33) of the terms, $p < 0.001$. Finding no differences in the rest of the parameters, all $p > 0.05$. Although it was found that the horizontal and vertical diameter of the papilla of premature infants is greater than that of term infants ($p = 0.04$ and $p = 0.05$ respectively), we did not find differences in the ratio of vertical / horizontal diameter between groups ($p = 0.89$), being 1.14 (SD 0.11) for premature infants and 1.14 (SD 0.09) for term.

Regarding the relationship between postnatal adverse events, the sepsis group presented a reduction in ring area and ring volume, both $p < 0.01$. Patients with necrotizing enterocolitis had increased disc area and cup area and decreased ring area, all $p < 0.05$. The C / D ratios were higher in the patients with enterocolitis, all $p < 0.01$. The volume of

the cup was greater, $p = 0.05$; while the volume of the ring was smaller, $p < 0.001$; as well as the horizontal diameter was higher, $p = 0.02$; while we did not find a difference in the vertical diameter, $p = 0.54$. Neonatal surgery patients presented a smaller ring area, $p = 0.05$; the C / D ratio was higher, $p = 0.04$; ring volume was smaller, $p < 0.001$. Patients with bronchopulmonary dysplasia had a larger cup area, $p = 0.02$; the C / D ratio increased, $p = 0.02$; the highest vertical ratio, $p = 0.02$; horizontal C / D ratio increased, $p < 0.01$; and a decreased ring volume, $p = 0.05$. The patients who used corticosteroids had a higher horizontal C / D ratio, $p = 0.03$; but this value did not maintain significance in the multivariate analysis. The patients who presented shock only showed a larger crown area, $p = 0.03$; the highest C / D ratio, $p = 0.02$; the highest horizontal C / D ratio, $p = 0.002$; the highest vertical c / D ratio, $p = 0.02$; and a smaller ring volume, $p = 0.04$. When studying the brain injury variable, we found a greater excavation area in the group of premature infants with severe brain injury of 0.36 [0.11], $p < 0.01$. The ring area presented a variation of -0.18 [0.10], $p = 0.10$; while the C / D ratio was higher in the severe brain injury group at 0.08 [0.03], $p = 0.02$. Ring volume was less in this group by 0.19 [0.08], $p = 0.02$.

Interocular symmetry study:

Symmetry was only studied in the premature group and was high in terms of intraclass correlation and interocular difference. The intraclass correlation coefficients were all greater than 0.7 ($p < 0.01$). When the analysis was performed at two-week gestational age intervals, the correlation coefficients were greater than 0.6 for infants born at 32 weeks or earlier. The greatest interocular difference was found in the central zone, which is represented by the foveal minimum and A1. There was less interocular difference in the inner and outer rings. The mean absolute difference was 0.35 D (SD 0.49) and the maximum value was 2.76 D. Regarding the symmetry of the optic nerve, no statistically significant differences were observed in the baseline characteristics of both eyes. For the interocular symmetry thickness measurements they were high (ICCs > 0.6), for the disc area, crown area, crown volume and horizontal diameter, and they were medium (ICCs > 0.4 and < 0.6) for the rest of the parameters, except for the horizontal C / D ratio which was 0.34. Regarding the distribution by spherical equivalents, we observe that there is a difference in the vertical C / D ratio, being lower in the myopic group with a mean of 0.07

(0.07), $p = 0.05$. In the distribution of the groups by 0.5 D of absolute equivalent, we observed that the eyes that presented greater difference of equivalent, presented greater difference in the vertical C / D ratio of 0.14 (0.12), $p = 0, 01$; and greater difference in the horizontal C / D ratio of 0.19 (0.16), $p = 0.02$; as well as a greater difference in the volume of the ring in 0.25 (0.29), $p = 0.03$.

Conclusions

1. In the macular study, we found that children born prematurely present remodeling of the macular profile, which implies a greater central thickness with a decrease in foveal depression, a decrease in the inner ring and an increase in the thickness of the outer ring, which persists until school age.
2. In the optic nerve study, we found that there are anatomical differences in the head of the optic nerve, presenting a greater volume of the annulus, in preterm children compared to those at term. Regarding postnatal adverse events, we can say that premature children affected by sepsis had a decreased area and volume of the neuroretinal ring. Likewise, preterm infants who had neonatal surgery also had a decreased neuroretinal ring. Those affected by necrotizing enterocolitis had a decrease in the neuroretinal ring and an enlarged cup. Preterm infants who presented bronchopulmonary dysplasia and shock with need for vasoactive drugs presented increased cup size. Severe brain injury is associated with an increase in the crown at the cost of a decrease in the neuroretinal ring.
3. In the interocular symmetry analysis, we can say that the macula of premature infants has a very high symmetry, presenting greater variability in the central zone compared to the outer and inner ring. In the case of optic nerve symmetry, we found greater asymmetry in C / D ratios and ring volume in preterm children. The degree of asymmetry is greater than in studies in healthy children and we found no correlation with gestational age or birth weight.

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

1. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio en España que nos muestra la variación del perfil macular por semanas de edad gestacional en pacientes prematuros.
2. Hasta el momento, este es el estudio con la muestra más amplia de pacientes prematuros menores de 32 semanas analizados con OCT de dominio espectral que estudia las características de la cabeza del nervio óptico.
3. También es el primer estudio que relaciona los parámetros anatómicos de la cabeza del nervio óptico con eventos adversos postnatales propios de la prematuridad.
4. En cuanto a la simetría, es el primer trabajo que aporta los rangos normales de asimetría interocular para el grosor macular y para parámetros del disco óptico en niños prematuros. Esto podría ser muy útil en la detección precoz de enfermedades como el glaucoma.

COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

Ponente en cursos y/o congresos

- Ponente del Congreso Internacional SIREV: Visual function and macular thickness in premature born children. Madrid 29/06/2018.
- Ponente de IX Jornadas Nacionales de Oftalmología Pediátrica. Estudio Macular en pacientes prematuros. Madrid, 2-3/02/2018.
- Ponente del Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología: 10/09/2020.
I Congreso Virtual: ¿Es distinta la papila del prematuro? Diagnostico diferencial de glaucoma.

Comunicaciones orales

- Estudio macular en niños prematuros escolarizados. José Luis Torres Peña, Ana Ortueta Olartecoechea, Alicia Muñoz Gallego, Pilar Tejada Palacios. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oftalmología Pediátrica, Madrid 27/09/2019.

Comunicaciones en panel

- Macular Thickness in extreme premature born Child. Jose Torres-Peña, Ana Ortueta-Olartecoechea, Alicia Muñoz-Gallego, María Torres-Valdivieso, Javier de-la-cruz, Pilar Tejada-Palacios. 44th Annual Meeting of the European Pediatrics Ophthalmological Society 7 - 9 September 2018. Basic Medical Science Center, Semmelweis University Budapest, Hungary.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La supervivencia de los niños prematuros se ha incrementado con el avance de los cuidados neonatales. El periodo perinatal de estos niños suele estar acompañado de situaciones de estrés fisiológico debido a las condiciones que desencadenaron la prematuridad y a la aparición de eventos adversos y complicaciones propias de esta condición que podrían empeorar el ya inmaduro desarrollo ocular.

Salvo los estudios en pacientes con ROP, donde se ha estudiado profundamente la alteración de la vasculogénesis, son pocos los estudios que abordan el estudio de otras estructuras en el ojo, como la mácula y el nervio óptico, y cómo influyen en ellas la presencia de los factores perinatales presentes en el contexto de prematuridad.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la supervivencia es cada vez mayor, hay que considerar que los niños con antecedente de prematuridad irán aumentando en las consultas de pediatría, como variante del seguimiento del niño sano. También aumentarán en frecuencia en la consulta de oftalmología pediátrica, como parte del seguimiento del programa del niño prematuro por lo que es importante conocer si este antecedente modifica el manejo habitual de estos pacientes.

Hoy en día, conocemos que el perfil macular es diferente en niños con antecedente de prematuridad y que esta modificación tiene relación con la edad gestacional. Asimismo, sabemos que el nervio óptico también es diferente en estos pacientes, sin embargo, hay poco conocimiento sobre cómo los factores perinatales pueden contribuir a ello, en especial los eventos adversos asociados a la prematuridad, que podrían influir en el daño al sistema nervioso central y en consecuencia en el nervio óptico como parte del SNC.

Aunque se conocen las grandes aportaciones que ofrece la tomografía de coherencia óptica en oftalmología, gracias a la descripción casi histológica que ofrece la tecnología espectral, conocemos las limitaciones que se derivan de la falta de colaboración en estas edades. Esto se pone más de manifiesto si cabe en los niños con antecedente de prematuridad. La información se reduce a muy pocos trabajos, casi todos abocados al estudio macular, pero sin entrar en profundidad en el estudio del nervio óptico, y mucho menos de la simetría interocular.

El estudio estructural mediante OCT en pacientes con antecedente de prematuridad, puede aportar conocimiento acerca de la estructura de la mácula y de la cabeza del nervio óptico siendo de interés conocer si los posibles cambios estructurales están en relación con los factores perinatales. Al igual que en los niños sanos, será importante conocer el parámetro de simetría interocular en esta población para establecer una posible relación con la prematuridad o los factores perinatales.

HIPÓTESIS

Las hipótesis de la presente tesis son:

1. Los niños con antecedente de prematuridad presentan una variación en el perfil macular; menor depresión foveal en relación con la menor edad gestacional y el menor peso al nacer.
2. Los niños con antecedente de prematuridad presentan la cabeza del nervio óptico de características distintas, y con mayor excavación papilar conforme la edad gestacional o el peso al nacer es menor, lo cuales persisten hasta la infancia.
3. Los niños con antecedente de prematuridad y que además presentaron eventos adversos neonatales tienen características del nervio óptico distintas debido al mayor estrés fisiológico que afecta al desarrollo del sistema nervioso central y del nervio óptico.
4. Los niños prematuros presentan simetría interocular a nivel de la mácula y el nervio óptico similar a la de los niños a término.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG), encontrando mayor supervivencia hoy en día que hace 15-20 años ¹, especialmente los recién nacidos muy prematuros (<32 semanas).

El parto prematuro ocasiona un cambio en las condiciones fisiológicas del desarrollo del niño, privando de la hipoxia fisiológica del útero o alterando las hormonas, factores de crecimiento o nutrientes maternos ². De esta manera, muchas estructuras pueden ver comprometido su desarrollo³. Dentro de los órganos blanco de este proceso, se encuentran los ojos que pueden estar sujetos a trastornos que conducen a diferentes grados de deterioro ⁴⁻⁶.

La retinopatía del prematuro (ROP) es la entidad mejor caracterizada ⁵⁻¹², sin embargo, no es la única. Se han reportado datos sobre otras afecciones oftalmológicas relacionadas con la prematuridad, como el engrosamiento macular^{4,5,13-15}, o alguna alteración sobre el nervio óptico¹⁶⁻¹⁸, entre otras. Estas pueden verse influenciadas por los eventos presentes en el momento del nacimiento y otros que aparecen durante el proceso postnatal ¹⁹. Estos factores pueden funcionar como factores agravantes²⁰⁻²².

Bajo esta premisa, es importante entender que, esta alteración en el desarrollo anatómico de ciertas estructuras oculares es un proceso multifactorial donde actúan diferentes variables que van desde la propia inmadurez, a los eventos postnatales que puede sufrir el niño, e incluso los tratamientos para su resolución.

Todos estos factores de cambio, son los que ocasionan que sea difícil atribuir a una sola causa, o a un grupo de ellas, las consecuencias de ciertas variantes anatómicas. Igualmente será importante controlar la influencia de factores como la longitud axial, el equivalente esférico, la curva de crecimiento y maduración de estas estructuras, o la medición con instrumentos provistos con bases normativas adecuadas para poder aportar datos más fiables²³.

Por esta razón, será importante utilizar instrumentos de medición más fiables y reproducibles, como la tomografía de coherencia óptica (OCT), que se va convirtiendo en

una herramienta fundamental en oftalmología pediátrica, ya que proporciona una imagen casi histológica de las estructuras internas del ojo siendo no invasiva²³.

Embriogénesis ocular, desarrollo de mácula y nervio óptico

El ojo es un órgano complejo cuyos componentes están formados a partir de diversas estructuras embrionarias ²⁴:

- *Neuroectodermo*: dará origen, entre otras formaciones, a la vesícula óptica y al pedículo óptico.
- *Ectodermo* de superficie (epiblasto): formará el cristalino.
- *Ectomesénquima* o *mesectodermo* (mesénquima migratorio de la cresta neural): originará la mayoría de los elementos conjuntivos del ojo y estructuras anexas.

Durante el desarrollo del ojo tienen lugar dos tipos de procesos básicos: la inducción de ciertos territorios, que da como resultado el esbozo inicial de los componentes principales del globo, y las múltiples interrelaciones coordinadas entre las diferentes estructuras oculares. Al comienzo del periodo somítico aparece en el neuroectodermo un engrosamiento a cada lado de la extremidad anterior de la placa neural (campo o área ocular) ²⁵(Figura 1).

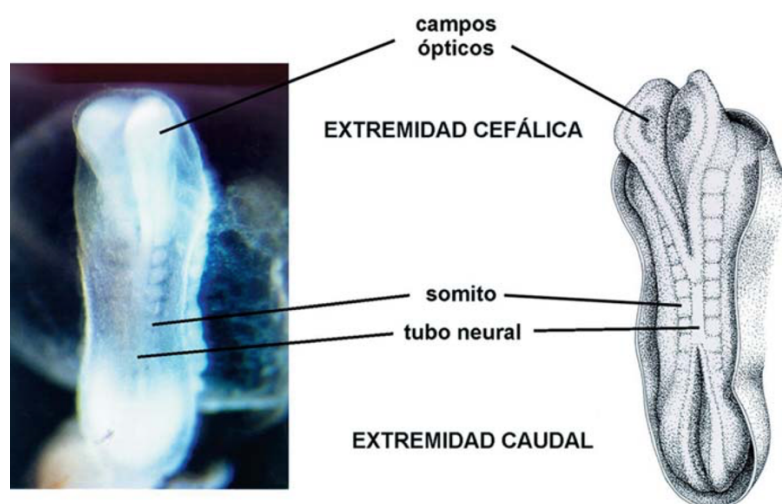


Figura 1: embrión humano de 21-22 días, en cuyo periodo se inicia el cierre del tubo neural, comenzando por la parte media del embrión y progresando hacia los dos extremos. La extremidad cefálica es más voluminosa que la cauda ¹²⁵.

Los campos o áreas oculares expresan el gen Pax-6, y una inducción de la lámina precordial («Sonic hedgehog») reprime el gen Pax-6 en la línea media ventral, de forma que los campos oculares se mantienen separados. Se ha demostrado mediante inmunohistoquímica la expresión del gen Pax-6 en el ojo humano²⁶, a nivel del ectodermo de superficie (epiblasto), de la vesícula cristaliniana, de la cúpula óptica y del pedículo óptico en la 6ª semana del desarrollo. Entre la 8ª y las 22 semanas, se expresa en el epitelio corneal, la conjuntiva, el cristalino y el epitelio ciliar no pigmentado. A su vez, la retina se detecta entre las semanas 8ª y 10ª²⁵.

Cada campo ocular comienza a evaginarse, formándose el *surco óptico*, que aparece en los humanos durante la 4ª semana del desarrollo, en la fase de 3 mm de longitud²⁷. Cuando se completa el cierre del neuroporo anterior, el esbozo óptico aparece como un divertículo lateral del prosencéfalo denominado *vesícula óptica*. La vesícula óptica está unida a la pared prosencefálica por el *pedículo* o *tallo óptico*, relativamente estrecho y corto, a través del cual la cavidad de las dos vesículas se comunica con el ventrículo prosencefálico²⁵. Los pedículos ópticos se encuentran rodeados por tejido mesenquimal laxo de origen cresta-neural. La vesícula óptica induce la formación de la placoda cristaliniana, un fenómeno conocido desde hace mucho tiempo²⁸, en el cual se ha podido comprobar recientemente la importancia del factor de crecimiento fibroblástico (FCF)²⁹. La placoda cristaliniana se invagina, constituyendo la vesícula cristaliniana. De modo simultáneo, la porción distal e inferior de la vesícula óptica se aplana y aparece una pequeña inflexión que se deprime de modo gradual, para formar así una invaginación de doble pared o capa, la cual configura la denominada *cúpula óptica*²⁵. Dicha invaginación, a partir de la cúpula, recorre longitudinalmente el pedículo óptico formando una hendidura, conocida como *hendidura embrionaria*. En la sección de la cúpula óptica se distinguen 2 hojas:

- Interna, poliestratificada, que dará lugar a la retina neural.
- Externa, monoestratificada, que es el esbozo de la lámina pigmentaria.

La formación de la hendidura embrionaria conlleva que, tanto la pared interna como la externa de la cúpula óptica, continúen con sus correspondientes del pedículo óptico en la fase de 6 mm, al final de la 4ª semana del desarrollo²⁷. Esta continuidad crea un túnel de paredes superiores, a través del cual, la *arteria hialoidea*, rama de la oftálmica, entra en la cúpula alcanzando el interior de esta sin atravesar ninguna de sus capas. Se ha descrito que esta arteria, después de un trayecto en bayoneta, penetra por la hendidura embrionaria

durante la fase de 10 mm (inicio de la 6ª semana del desarrollo: 37-38 días). Además, la hendidura sirve de vía directa a lo largo de la cual las fibras nerviosas procedentes de las células ganglionares (CG) establecen conexión con el diencéfalo²⁵.

Desarrollo macular

La vasculogénesis comienza en la retina central a las 14 semanas de EG, completando la vascularización de la retina nasal a las 32 semanas y la retina temporal al final de la gestación, a las 40 semanas³⁰. La diferenciación y maduración de la fóvea y las capas retinianas maculares comienza hacia las semanas 24-27 de EG y no se completa hasta aproximadamente los 3 o 4 años, resultando en una fóvea inmadura incluso en neonatos nacidos a término³¹⁻³³.

Se ha descrito que la depresión foveal se empieza a formar en la semana 25 de edad gestacional y se acompaña de la formación de la zona avascular foveal, que, en menos de 1 mes, origina la depresión foveal, consecuencia de un desplazamiento de la capa de células ganglionares, la plexiforme interna y la nuclear interna³⁴. Por ende, hacia los 12 meses de vida, la depresión foveal se completa con la fusión de las capas internas en una sola capa. Sin embargo, en la retina externa ocurren cambios importantes: la nuclear externa aumenta en número y densidad de conos (empaquetamiento), así como los axones de los fotorreceptores se alargan hacia la plexiforme externa. Esta migración otorga la forma definitiva a la fóvea, estrecha y profunda^{33,35}.

Desarrollo del nervio óptico

El nervio óptico está constituido desde el punto de vista embriológico por los axones de las células ganglionares y por las células gliales, derivadas del pedículo óptico (neuroectodermo)²⁵.

Periodo embrionario

La aparición de las fibras del nervio óptico en la futura papila, ha sido fijada por algunos autores entre las fases de 17 y 27 mm^{24,27,29}. Otros autores³⁶, han podido observarlas en estadios precedentes (fase de 16 mm; 6,5 semanas del desarrollo, 44 días). Las células del pedículo óptico (neuroectodermo) rodean cranealmente a estas fibras y a la arteria hialoidea, mientras que la luz del pedículo pone en comunicación la cavidad existente

entre las capas pigmentaria y neural de la retina con la del III ventrículo (Figura 2)²⁵. La relación entre la arteria hialoidea y las fibras del nervio óptico ha sido subrayada por algunos autores³⁷⁻³⁹, según los cuales, la formación de la misma y de la hendidura embrionaria serían imprescindibles para el desarrollo del nervio. Es por ello que una *aplasia* de este último podría tener como causa un desarrollo vascular anómalo²⁵.

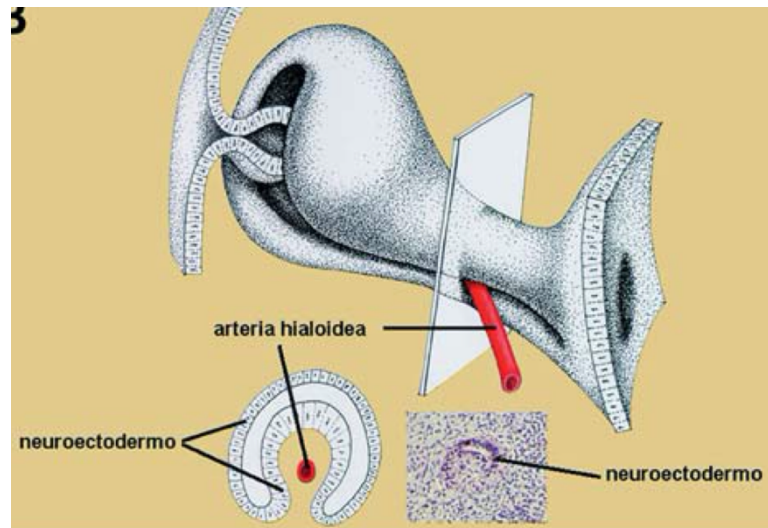


Figura 2: representación esquemática de la disposición del nervio óptico en un embrión de alrededor de 6-7 semanas de desarrollo. El pedículo óptico está constituido por neuroectodermo y su luz se halla en continuidad con la cavidad del III ventrículo²⁵

Durante el 2º mes comienza el cierre de la hendidura embrionaria, que se estrecha progresivamente debido al crecimiento de los bordes del pedículo óptico. Primero se fusiona la porción intermedia, y este proceso de fusión se extiende rápidamente en sentido proximal y distal, hasta que en la fase de 20 mm la hendidura queda totalmente obliterada⁴⁰. Algunas células de la región más interna del pedículo se vacuolizan y degeneran, lo que permite a las fibras de las células ganglionares (CG) migrar a través de los espacios creados. En la fase de 20 mm (7ª semana del desarrollo) aparece el esbozo del quiasma óptico. La región de la papila muestra por primera vez durante este estadio un acúmulo de glioblastos, esbozos de la *membrana limitante de Elschnig* y el *menisco central de Kuhnt*, que separan las fibras del nervio óptico a nivel de la papila, del vítreo secundario²⁵. Estos acúmulos gliales, cuyo origen es neuroectodérmico⁴¹, aparecen también a nivel de la retina y son el esbozo del *tejido intermediario de Kuhnt*. En la fase de 23 mm (51 días del desarrollo), la arteria hialoidea presenta, al inicio de su trayecto

intravítreo, una lámina limitante de glioblastos (*papila de Bergmeister*). Entre las fases de 23 y 28 mm (53 días del desarrollo) la esclerótica se empieza a esbozar a partir de una condensación mesenquimal inducida por la coroides, que progresa de delante a atrás. Coincidiendo con este hecho aumenta notablemente la vascularización de la región retroocular y aparecen 2 ó 3 arterias ciliares, algunas de cuyas ramas se disponen alrededor de la parte más ventral del nervio y constituyen el esbozo del círculo arterial de Zinn-Haller²⁵.

Así pues, al final del periodo embrionario (fase de 28-30 mm; 8ª semana del desarrollo), el nervio óptico presenta un trayecto que va desde la parte posterior del globo ocular hasta el quiasma. Los glioblastos se acumulan a nivel del nervio en la papila, en la región retiniana separando las fibras nerviosas, en la región coroidea formando una limitante precisa y en el trayecto intraorbitario, separándolo del mesénquima vecino (esbozo del manto periférico glial de Greef)²⁵. Las funciones que tienen en el adulto los acúmulos gliales de la región prelaminar sobre los axones son de protección y soporte en su giro, de resistencia a las presiones con los movimientos, y de organización de los haces a su paso por la lámina cribosa. Además, la porción orbitaria posterior del nervio óptico muestra la relación del nervio con el futuro anillo de Zinn, así como con los músculos rectos superior e interno. A nivel del canal óptico, constituido por cartílago, el nervio óptico se relaciona con la arteria oftálmica, rama de la carótida interna²⁵.

Período Fetal

La 9ª semana del desarrollo se caracteriza por un hecho fundamental, ya que la condensación de la mesénquima que constituye el esbozo de la esclerótica, alcanza la región del nervio óptico. La condensación mesenquimal, que dará origen a las cubiertas meníngeas, aparece alrededor del nervio durante la 10ª semana, si bien algunos autores han situado este hecho en periodos precedentes del desarrollo (7ª-8ª semanas)^{42,43}.

El número de axones del nervio óptico se incrementa primero rápidamente, desde 1,9 millones entre la 10 y la 12 semanas hasta 3,7 millones a las 16 semanas, para descender luego a 1,1 millones aproximadamente en la 33 semana^{43,44}. Algunos autores han

reportado que el 50 % de crecimiento se completa hacia las 20 semanas de gestación y el 75 % al momento del nacimiento ^{45,46}. El resto se completaría hacia los 3 años ^{47,48}.

Durante la 11 semana el anillo de Zinn-Haller es evidente y la arteria hialoidea sigue siendo permeable. En la región posterior (retroescleral) del nervio aparecen numerosos vasos y tejido conjuntivo, que penetran desde la envoltura pial en la 12 semana. A partir del 4º mes comienza la regresión de la arteria hialoidea, un hecho que, mediante técnicas inmunohistoquímicas y microscopia electrónica, se ha fijado recientemente entre la 13 y la 15 semanas⁴⁹. Las vainas meníngeas están claramente definidas y la duramadre que rodea al nervio se continúa a nivel del globo ocular con la esclerótica.

Al 5º-6º mes del desarrollo se completa la vascularización del nervio óptico y los vasos que forman el círculo arterial de Zinn-Haller muestran anastomosis ⁵⁰. Durante el 7º mes se forma la porción fibrosa de la lámina cribosa⁴³. En este estadio, el proceso de mielinización alcanza el quiasma y avanza en sentido distal hacia el globo ocular, hallándose al 9º mes totalmente mielinizadas las fibras del nervio hasta la lámina cribosa⁵¹.

Recordemos que el nervio óptico es el segundo par craneal y sale de la órbita a través del canal óptico y recorre prácticamente todo el cerebro. Los objetivos sinápticos del nervio óptico incluyen, entre otros, el núcleo supraquiasmático (NSQ), el núcleo geniculado lateral (NGL), el núcleo pretectal, el colículo superior y la corteza visual primaria. Todo esto se conoce como la vía visual. La estimulación de estas diferentes estructuras da como resultado diferentes funciones^{52,53}.

La cabeza del nervio óptico está constituida por los axones de las CG (700 000-1 200 000). De cada CG se extiende un axón, en dirección interna para entrar a formar parte de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). Allí los axones son agrupados en canales individuales formados por elongaciones de astrocitos especializados, las células de Müller²⁵.

Los axones que proceden de las células retinianas localizadas más próximas a la papila discurren por debajo de los que proceden de la periferia. Por ello, el grosor de la CFNR aumenta desde la periferia hacia el polo posterior, aunque existen diferencias regionales.

Esta topografía refleja la configuración de la anchura del anillo neuroretiniano (ANR), más estrecho en la zona temporal de la cabeza del nervio óptico y progresivamente más ancho en la zona nasal, superior e inferior²⁵.

Los axones de la CG confluyen en la papila en un patrón organizado. Los axones originados en la retina nasal, superior e inferior, siguen un curso relativamente recto hacia la papila. En cambio, los axones provenientes de la zona temporal describen un curso arqueado alrededor de la región macular, formando un rafe horizontal temporal a la mácula. Los axones originados en la fóvea discurren hacia el borde temporal de la papila formando el haz papilomacular (Figura 3)²⁵.

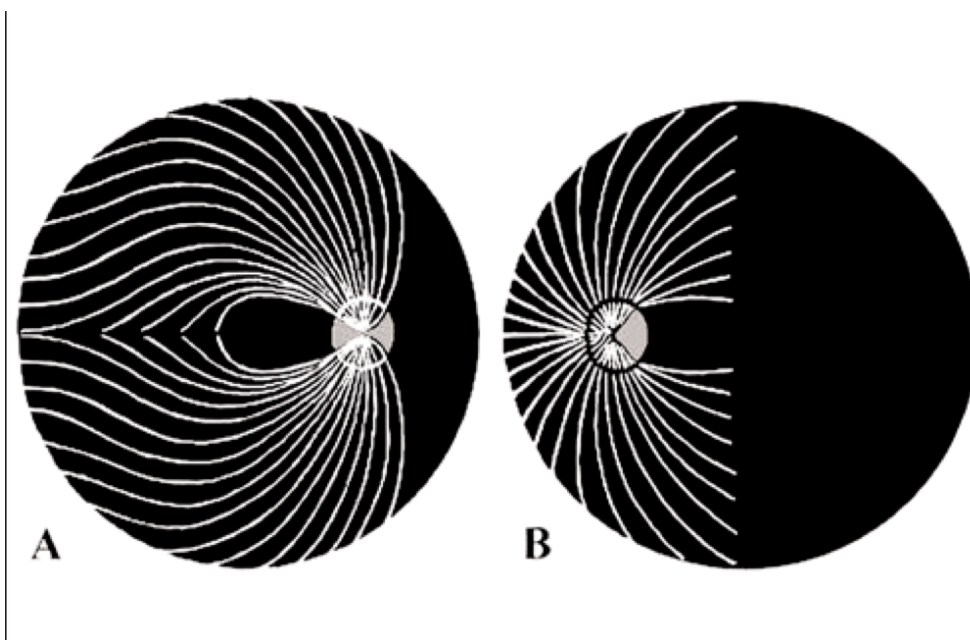


Figura 3: Distribución de los axones de la CFNR a su entrada en el nervio óptico. Las fibras procedentes de la hemi-retina temporal (A) siguen un trayecto arqueado y entran en la papila sobre todo por sus polos superior e inferior, mientras que las fibras de la hemi-retina nasal (B) hacen lo propio por la mitad nasal del disco óptico²⁵.

Morbilidad de los prematuros

En la actualidad, la probabilidad de supervivencia de un neonato con peso al nacer mayor de 1500 g es superior al 95%. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta en niños con menor peso o en los pequeños para edad gestacional (PEG). Los cuidados intensivos han ampliado el periodo de hospitalización, durante el cual, es probable que un recién nacido con muy bajo peso al nacer (MBPN) muera a consecuencia de las complicaciones de la

prematuridad, como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante o infección nosocomial⁵⁴.

Las tasas de supervivencia han mejorado enormemente en los últimos años para los prematuros de viabilidad límite. Una de las consecuencias de la mayor supervivencia, será la aparición de secuelas por la prematuridad. Estos niños tienen riesgo de desarrollar una amplia gama de complicaciones, no solo en la unidad neonatal, sino también a largo plazo⁵⁵. La morbilidad está inversamente relacionada con la edad gestacional; sin embargo, no existe una edad gestacional, incluido el término, que esté totalmente exenta. Las discapacidades del desarrollo neurológico y los problemas de salud recurrentes cobran un precio en la primera infancia.

Posteriormente, las discapacidades ocultas, que pueden manifestarse en dificultades escolares o problemas de conducta, entre otros, se hacen evidentes y persisten hasta la adolescencia⁵⁶. Sin embargo, es tranquilizador que la mayoría de los niños nacidos muy prematuros se adapten notablemente bien con los soportes recibidos durante su transición a la edad adulta. Debido a que las tasas de mortalidad han disminuido, el enfoque de las intervenciones perinatales es desarrollar estrategias para reducir la morbilidad a medio y largo plazo⁵⁵.

Efecto de la prematuridad en el desarrollo vascular retiniano

La patología oftalmológica más ampliamente estudiada ha sido sin lugar a duda la retinopatía del prematuro.

Como se sabe, desde su primera descripción por Terry en 1942⁵⁷, y la relación con el oxígeno, se han sucedido diferentes epidemias de ceguera por ROP que han estado íntimamente relacionadas con la supervivencia de niños muy prematuros por la mejora de los cuidados neonatales y con la aparición de nuevas formas agresivas de ROP. Sin embargo, actualmente el manejo se ha visto mejorado debido a la optimización de protocolos de cribado, seguimiento y tratamiento^{58,59}.

La prematuridad produce un cambio drástico de las condiciones de desarrollo de muchos órganos, ya que interrumpe la hipoxia fisiológica del útero, o priva de hormonas, factores de crecimiento y nutrientes maternos fundamentales para el desarrollo de estructuras

del SNC. En el caso de la ROP, la vasculogénesis, se ve alterada ⁵⁸. La retina periférica, al ser delgada e inmadura se oxigena adecuadamente desde la coroides subyacente. Las presiones elevadas de oxígeno a las que se ve sometido el niño prematuro al nacer por su inmadurez pulmonar, alteran la perfusión del oxígeno y consecuentemente se detiene el avance de la vascularización propiamente de la retina⁵⁸. Conforme estos aportes de O₂ van disminuyendo y aumenta la formación de IGF1 por el hígado, se produce una hipoxia retiniana mayor con un aumento del VEGF, que llevará a la vascularización completa de la retina y en un porcentaje de casos a una vascularización patológica conocida como ROP.

Efecto de la prematuridad y el desarrollo Macular

La retina se divide, clásicamente, en 10 capas. De superficial o interna, a profunda o externa (figura 4)⁶⁰.

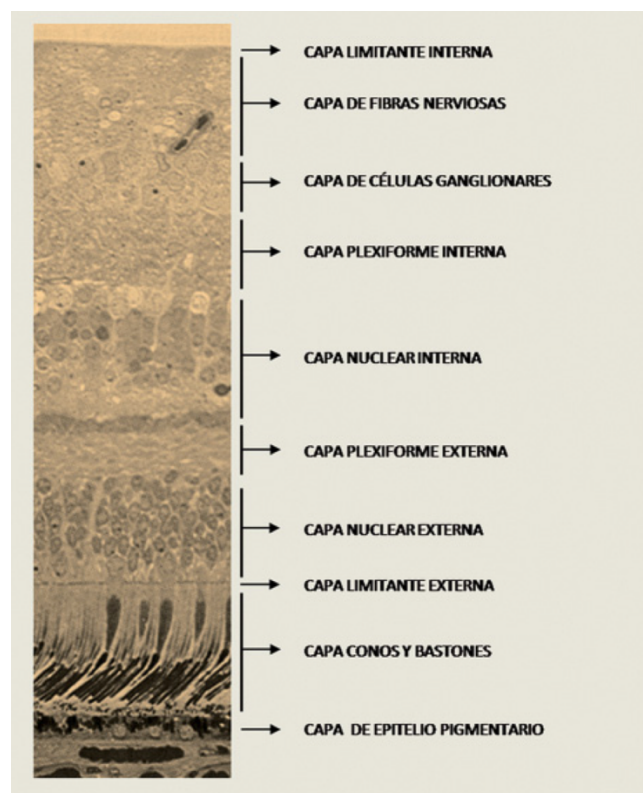


Figura 4: Histología de la mácula. Pueden verse las 10 capas en las que se divide la retina⁶⁰.

La mácula, a su vez, se subdivide en cuatro zonas: la foveola, fovea, parafovea y perifovea. La foveola tiene en general un espesor menor que la fovea, ya que las neuronas de la retina interna se desplazan radialmente para formar la capa de Henle⁶¹.

Se ha descrito que la mácula sufre un engrosamiento que puede ser consecuencia de la prematuridad con o sin antecedente de ROP. Los estudios que señalan a la prematuridad como causa de engrosamiento macular^{5,8,13,14,62} y cambio en el perfil foveal, se basan en ausencia de migración de las capas internas y una compensación por parte de las células gliales⁶³, que ocasionan un cambio de volumen y aspecto de la mácula (Figura 5 y 6).

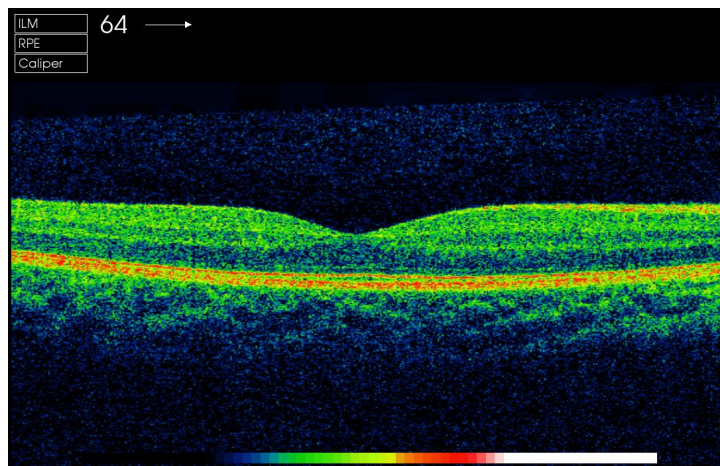


Figura 5: Imagen de perfil macular de niño a término, observamos depresión foveal

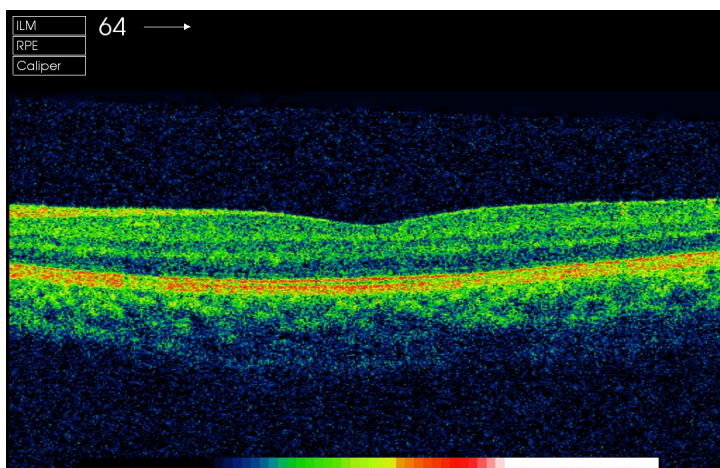


Figura 6: Imagen de perfil macular de prematuro: observamos aplanamiento de perfil foveal

Varios estudios, con tomografía de coherencia óptica e histológica, han descrito la persistencia de las capas de retina interna y la ausencia de la depresión foveal en el ojo fetal, así como cambios posteriores en el grosor y la longitud de los fotorreceptores a lo largo del tiempo^{13,15,64-67}. El desarrollo foveal con la migración, redistribución y crecimiento de estructuras subcelulares. ocurrirá fuera del útero en los bebés prematuros^{15,64}, y por tanto no en las mismas condiciones que si su desarrollo continuara hasta el final de la gestación. Estos cambios encontrados persisten a lo largo de los años^{13,62,68}.

Efecto de la prematuridad y desarrollo de nervio óptico

Como se ha comentado previamente, el nacimiento prematuro lleva consigo cambios importantes en las condiciones en las que se tienen que desarrollar muchos órganos debido a la privación de la hipoxia fisiológica del útero y de hormonas, factores de crecimiento, o nutrientes maternos⁶⁹. Esto puede llevar a la alteración estructural y funcional de múltiples órganos y sistemas durante un período crítico del desarrollo.

Se conoce la influencia que ciertos eventos postnatales tienen sobre el SNC (la sepsis, la broncodisplasia pulmonar, la enteritis necrotizante, la cirugía en el período neonatal, el shock que precisa drogas vasoactivas o el uso de corticoides postnatales entre otros). Las células ganglionares con sus axones que conforman la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp), que darán lugar a la formación del nervio óptico forman parte por tanto del SNC^{20,70,71}. Los eventos responsables de daño al SNC pueden también influir en el desarrollo de las células ganglionares, y con ello en sus axones como parte que son de ese SNC y a la postre en el desarrollo del nervio óptico. El daño de las CG y de las CFNRp podría producirse, como hemos comentado, por una agresión directa sobre ellas, pero también cabe la posibilidad que sean dañadas por una degeneración transináptica retrógrada en el contexto de daño a nivel cerebral. Esto podría acabar lesionando a las células ganglionares de la retina cuyos axones forman la CFNRp⁴⁵.

Efecto de la prematuridad y desarrollo del SNC

Sabemos que el cerebro del recién nacido es susceptible a los cambios que acontecen en la prematuridad y a los eventos postnatales. Brodsky ha descrito dos subgrupos distintos de pérdida visual cortical en términos de las áreas de daño y el momento de la lesión⁶⁹.

Explican que la lesión en los bebés nacidos a término involucra predominantemente la corteza estriada y peristriada, mientras que en los bebés prematuros, la lesión involucra la sustancia blanca subcortical, incluidas las radiaciones ópticas⁵⁶.

En niños a término, el suministro vascular del cerebro se deriva principalmente de las principales arterias cerebrales, y sus áreas de la cuenca se encuentran en las interfaces entre las principales distribuciones arteriales cerebrales⁷²⁻⁷⁴. La lesión hipóxico-isquémica en este período produce infartos divisorios en la corteza parieto-occipital y parasagital, lo que produce una pérdida visual cortical.

En el cerebro en desarrollo, durante la semana 27 y 34 de gestación, la corteza y la sustancia blanca subyacente reciben su suministro de sangre de las ramas de los vasos sanguíneos en la superficie de los hemisferios y la zona de la cuenca se encuentra dentro de la sustancia blanca periventricular⁷³. Por lo tanto, la lesión cerebral prematura da como resultado una lesión de la sustancia blanca subcortical, lo que resulta en leucomalacia periventricular (LPV)⁷³. La hemorragia intraventricular es otra causa común de lesión neuronal en los bebés prematuros⁷⁵ y, por lo general, es causada por una autorregulación alterada del flujo sanguíneo cerebral.

Los recién nacidos prematuros y los recién nacidos con bajo peso al nacer también tienen riesgo de hipoglucemia transitoria o persistente. Esto es más común en recién nacidos con factores de riesgo adicionales como hipoxia, sepsis, policitemia y shock^{76,77,78}.

En los niños con discapacidad visual cortical, el examen del fondo de ojo puede revelar discos ópticos normales con una retina y una mácula sin alteraciones. En estos casos, se asume que los procesos patológicos que afectan las vías visuales posteriores y la corteza cerebral no han afectado a la vía visual anterior. Sin embargo, los estudios que involucraron a niños con pérdida de la visión retrogeniculada describieron una variedad de anomalías del nervio óptico que incluyen atrofia óptica, hipoplasia del nervio óptico y papilas pseudoglaucomatosas^{17,69,75}.

El daño prenatal temprano puede resultar en nervios ópticos pequeños (hipoplasia del nervio óptico), mientras que las lesiones que ocurren después de las 28 semanas de gestación pueden resultar en discos ópticos de tamaño normal con copas grandes como

resultado de la reducción en la cantidad de axones ^{69,75}. Se ha pensado que la degeneración transináptica, que se produce después del daño de las vías retrogeniculadas en el período perinatal, es la responsable de esta apariencia pseudoglaucomatosa que se observa en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)¹⁷. La atrofia óptica puede ser el resultado directo de un daño parcial o total a las vías visuales anteriores por el proceso de la enfermedad ⁴⁵.

Un gran número de niños con anomalías del disco óptico relacionadas con EHI son diagnosticados erróneamente y tratados como glaucoma juvenil o congénito y, por lo tanto, puede ser prudente considerar la realización de neuroimágenes en pacientes en los que la agudeza visual y los defectos de campo no se corresponden con la apariencia de los discos ópticos. ⁴⁵

Utilización de OCT en oftalmología

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen topográfica óptica no invasiva e interferométrica, que ofrece una penetración de milímetros (aproximadamente 2-3 mm en el tejido) con resolución axial y lateral de escala micrométrica. Es particularmente adecuada en las aplicaciones oftálmicas y otras imágenes de tejidos que requieren resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica ⁷⁹.

La primera OCT de la retina fue realizada en el año 1989 por David Huang ⁸⁰, en el laboratorio de James Fujimoto. Estos autores analizaron muestras de retina y de arterias coronarias «ex vivo» mediante OCT, consiguiendo resoluciones de 15 μm , resultados que publicaron en 1991.

Para minimizar el tiempo de captura de las imágenes, surgió en el año 2001 la OCT conocida como «de dominio espectral» (SD-OCT), que no precisa del movimiento mecánico de elementos internos del aparato para valorar la profundidad a que se encuentra el punto medido, de modo que todas las capas de la retina podían escanearse simultáneamente y se reducía considerablemente el tiempo de adquisición de la imagen.

⁷⁹.

Importancia de la OCT en pediatría

Los dispositivos de OCT actualmente comercializados trabajan en su mayoría con una base normativa de adultos, lo que nos da una medición inexacta en el caso de pacientes pediátricos⁸¹. Sabiendo que los niños, en proceso de crecimiento y desarrollo, forman paulatinamente las estructuras intraoculares, muchos autores han intentado establecer bases normativas con los distintos dispositivos de OCT.

Pese a que con los años, la captura y calidad de la imagen de los diferentes dispositivos, así como los sistemas de segmentación y los softwares, ha mejorado sustancialmente, se han incluido pocos cambios en las bases de datos normativas²³. Tanto es así, que hasta el momento actual no existe ningún modelo comercializado de OCT que incluya una base de datos normativa para población pediátrica, lo que limita mucho su uso y sobre todo, su interpretación en este grupo de edad⁸².

Existen estudios que comparan la diferencia de resultados en el análisis cualitativo con el uso de bases normativas pediátricas y de adultos⁸³.

Además, como muestra la evidencia, sabemos que la OCT es útil en diferentes tipos de patologías pediátricas. En el caso de la mácula, el uso de OCT portátil ha podido detectar edema macular quístico (EMQ)¹⁸ en prematuros en la fase de desarrollo de la ROP. Ya en la consulta aporta información valiosa en el diagnóstico de distrofias hereditarias de la retina como la retinosquisis^{34,66}, el EMQ en las uveítis, la hipoplasia macular, entre otros. Es asimismo útil en patología como hamartomas, retinoblastomas o neovascularización coroidea⁸⁴.

En el caso de patología del nervio óptico, vemos que las distintas modalidades de OCT pueden ser útiles para el diagnóstico de papiledema, drusas de nervio óptico⁸⁵, atrofia de nervio óptico y la monitorización del glaucoma o la atrofia del nervio óptico^{53,86}.

No podemos olvidar que este instrumento también ha demostrado su utilidad en patologías de segmento anterior⁸⁷, como son la gonisocopia de segmento anterior, el ajuste de lentes de contacto, o patología de iris.

Importancia de la simetría interocular

Desde hace años, diversos autores han concluido que no se puede suponer que los dos ojos de un mismo individuo son exactamente iguales²³. De hecho, ya hay estudios previos que sugieren la existencia de variaciones fisiológicas en las diferencias interoculares del grosor de CFNRp con OCT⁸⁸⁻⁹¹.

A la hora de evaluar diferentes patologías maculares es importante conocer si hay alguna diferencia entre ambos ojos⁹². Algunos estudios evalúan la simetría interocular en el grosor macular de niños sanos, todos ellos con dispositivos diferentes de OCT⁹²⁻⁹⁴. Muñoz concluyó que existía una variación entre 8 y 12 μm en todos los parámetros maculares de la ETDRS en niños sanos con Topcon 3d 2000⁹⁵. Esto coincide con los hallazgos de otros autores que concluyen que el nivel de simetría macular es alto y que no deberían existir grandes variaciones⁹⁶.

Por otro lado, se deberían considerar los factores que podrían condicionar la asimetría en el grosor macular, como podrían ser el equivalente esférico o el sexo. Muñoz encontró que la asimetría macular era mayor en los varones para el grosor promedio y las áreas A1-A5⁹⁵.

En cuanto a la simetría del nervio óptico, ya es conocido que la asimetría interocular en el cociente C/D se considera un factor predictor de daño axonal futuro en pacientes con hipertensión ocular⁹⁷.

En nuestro grupo de investigación, Muñoz encuentra que el cociente C/D fue el parámetro más simétrico, con diferencias mínimas interoculares, de manera que, en el 95% de los niños sanos, la asimetría era menor a 0,25⁸³. Los estudios realizados con población adulta, también señalan una alta simetría entre ambos ojos en el área de disco, pero pobre en la profundidad de la excavación, en el volumen de la excavación y en el grosor de CFNRp, como en el estudio Blue Mountains Eye Study realizado con HRT3 (Heidelberg Retina Tomograph) con 1276 pacientes⁹⁸.

Debemos tener en cuenta que la simetría interocular del nervio óptico es un marcador de patología, por lo que su estudio es fundamental en todos los grupos de edad y grupos especiales como son los niños prematuros.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

La presente tesis doctoral tiene cinco objetivos:

1. Determinar las características maculares medidas con OCT en niños con antecedente de prematuridad comparados con niños a término.
2. Determinar la variación de las características maculares medidas con OCT en niños con antecedente de prematuridad en función de las características al nacimiento.
3. Determinar las características del nervio óptico medidas con OCT en niños con antecedente de prematuridad comparada con niños a término.
4. Determinar la variación de las características del nervio óptico medidas con OCT en niños con antecedente de prematuridad en función de las características al nacimiento y la presencia de eventos adversos postnatales.
5. Determinar el grado de simetría interocular medida con OCT en niños con antecedente de prematuridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETO, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio transversal hospitalario cuya finalidad es evaluar las características anatómicas de la mácula y del nervio óptico mediante el uso de OCT en pacientes con antecedente de prematuridad, dentro del programa del niño prematuro del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Garantías éticas

Todos los datos se procesaron de forma confidencial, y los investigadores se responsabilizan de mantener dicha confidencialidad, según los principios de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Este estudio fue aceptado por el Comité de Investigaciones Clínicas del Hospital 12 de Octubre (ver anexo 1).

Selección de la muestra

Los pacientes prematuros fueron reclutados del programa de seguimiento del niño prematuro del Hospital Universitario 12 de Octubre entre los años 2008 y 2011, siendo todos los participantes examinados entre los cinco y ocho años de edad como parte del protocolo de seguimiento del niño prematuro. Todos los pacientes tenían que cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión descritos más adelante.

Los participantes a término fueron reclutados desde enero a junio del 2016 en el Centro de Atención Primaria Almendrales, que pertenece al área de influencia del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Estos pacientes fueron seleccionados provenientes del estudio de Muñoz ⁸³. Los niños cumplían con los criterios de haber nacido con más de 37 semanas de edad gestacional, o más de 2500 g. Se excluyeron de la selección a niños con agudeza visual menor de 0.8 en escala decimal, o problemas de refracción bajo cicloplejia de ± 5.5 D de esfera o ± 3.0 D de cilindro. Estos criterios fueron diseñados para la elaboración de una base normativa para OCT. Los pacientes fueron seleccionados buscando un apareamiento por edad.

Criterios de inclusión para los participantes prematuros

- Edad entre 5 a 8 años en el momento del reclutamiento.

- Estar en seguimiento dentro del programa del niño prematuro. Para ingresar a este programa se considera: edad gestacional al nacer menor de 32 semanas o haber nacido con un peso menor de 1500 g.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de enfermedad oftalmológica que cause daño estructural con excepción de la ROP.
- Estudio tomográfico con mala calidad y fiabilidad, tras tres intentos fallidos de realización de prueba.
- Estrabismos (únicamente para análisis macular)

Resultado y variables del estudio

Una vez realizada la comprobación que los pacientes cumplen con los criterios de inclusión y no cumplen con ningún criterio de exclusión, se realizó una exploración oftalmológica completa que consistía en la medición de mejor agudeza visual corregida (MAVC) medida en escala decimal, examen de la motilidad ocular intrínseca y extrínseca, examen del segmento anterior con la lámpara de hendidura, refracción bajo cicloplejia con 3 gotas de ciclopentolato al 1% cada 10 minutos 3 veces, y examen del fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta. Luego se realizó la exploración con OCT de la mácula y nervio óptico descrita más adelante.

Los datos clínicos para elaborar los grupos de variables perinatales se obtuvieron de los antecedentes médicos de las historias clínicas. Estos datos se clasificaron en dos grupos: al momento del nacimiento y los eventos adversos postnatales, que incluyen todos aquellos presentados por el paciente desde el nacimiento hasta el alta médica de neonatología.

Las características al momento del nacimiento incluyeron: Edad gestacional, peso al nacer, ser pequeño para la edad gestacional (PEG), definido como tener un percentil de peso por debajo de 10, el sexo y la etnia.

Los eventos adversos posnatales fueron la presencia de ROP, sepsis confirmada por cultivo, shock que requiriera fármacos vasoactivos, enterocolitis necrotizante grave

(NEC), cirugía neonatal, displasia broncopulmonar (DBP), administración de corticosteroides postnatales y hallazgos de lesión cerebral en los exámenes de ultrasonido cerebral (ECO).

Las imágenes de la ECO cerebral se clasificaron en normal, lesión cerebral leve (hemorragia intraventricular grado 1 [HIV1], lesión del parénquima grado 1 y/o ventriculomegalia grado 1 [VM1]), lesión cerebral moderada (hemorragia intraventricular grado 2 [HIV2], lesión del parénquima grado 2 y/o ventriculomegalia grado 2 [VM2]) y lesión cerebral grave (hemorragia intraventricular grado 3 [HIV3], lesión del parénquima grado 3 o 4, y/o ventriculomegalia grado 3 [VM3]).

Exploración con tomografía de coherencia óptica

Las imágenes fueron obtenidas en ambos ojos por el mismo examinador utilizando la OCT de dominio espectral (SD-OCT) (3D OCT-2000, Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

Esta OCT utiliza un algoritmo de segmentación completamente automatizado, el Topcon Advances Boundary Segmentation (TABSTM), con el software FastMapTM que proporciona menos ruido a la imagen y menos sombras producidas por los vasos sanguíneos⁹⁹.

Este algoritmo TABSTM consigue obtener múltiples capas delimitadas en una operación, incluyendo la membrana limitante interna (MLI), la capa de fibras nerviosas maculares (CFNRm), capa de células ganglionares (CG), capa plexiforme interna (CPI) capa nuclear interna (CNI), la capa de los segmentos internos (IS) y externos (OS), el epitelio pigmentario (EPR) y la membrana de Bruch (MB)⁸³.

Estudio macular:

El protocolo de escaneo de macula fue el volumen 3D que consta de 128 escaneos B orientados horizontalmente, cada uno de 6 mm de largo, y 512 secciones de transversales equidistantes que cubren un área de 6x 6 mm. El área total medida tenía un diámetro de 6 mm y se dividió en tres regiones concéntricas. Se consideró buena calidad de escaneo como una intensidad de señal de 40 o mejor y fueron incluidos en el análisis.

Se empleó el mapa de grosor macular compuesto por tres círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm de diámetro, divididos en 9 áreas definidas por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)¹⁰⁰. El área A1 representa la fovea, las áreas A2, A3, A4 y A5 forman el anillo interno y las áreas A6, A7, A8 y A9 forman el anillo externo (Figura 7)¹⁰¹. También se calculó el mínimo foveal que es el punto más bajo de la fovea.

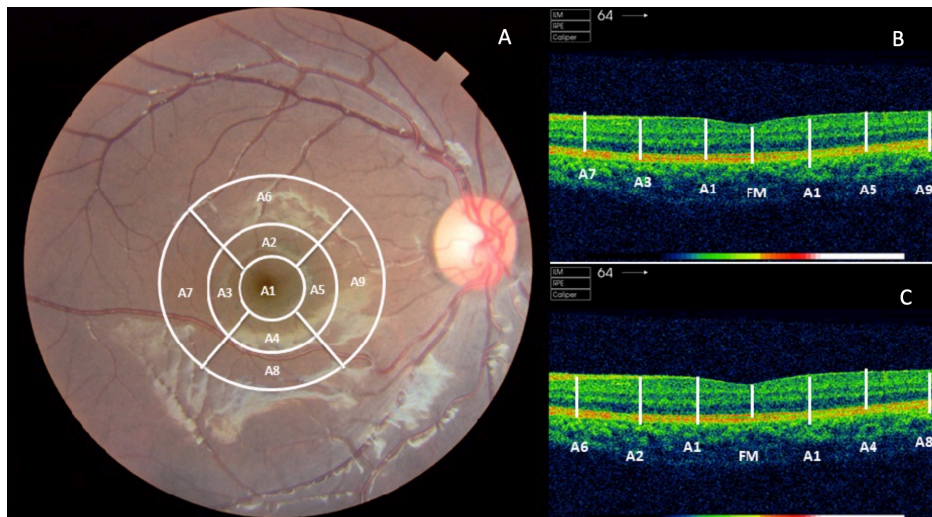


Figura 7: podemos ver las distintas áreas del estudio macular y su representación en el perfil macular

Estudio de nervio óptico:

El análisis de nervio óptico fue realizado con la OCT Topcon 3D OCT-2000 SD-OCT. Las imágenes fueron obtenidas con el protocolo de análisis de disco 3D que consta de 512 x128 de resolución (128 cortes lineales compuestos de 512 A-Scans sobre el disco óptico), en un cuadrado de 6x6 mm. Las imágenes volumétricas 3 D fueron elaboradas a partir de las imágenes B-Scan y el modo Enface fue elaborado a partir de las imágenes 3D, utilizando el software de procesamiento de imágenes (FastMap™ software produced by Topcon)¹⁰¹.

La buena calidad del scan fue definida por una fuerza de señal de 40 o más, correctamente enfocada, bien alineada y sin pérdidas alrededor de nervio óptico.

El informe utilizado incluye retinografía, imagen OCT y los diagramas clásicos ISNT, por cuadrantes y sectores horarios con la escala cromática habitual. Además el rastreo en 3D, nos permite delimitar las superficies y medir el volumen (Figura 8)¹⁰¹.

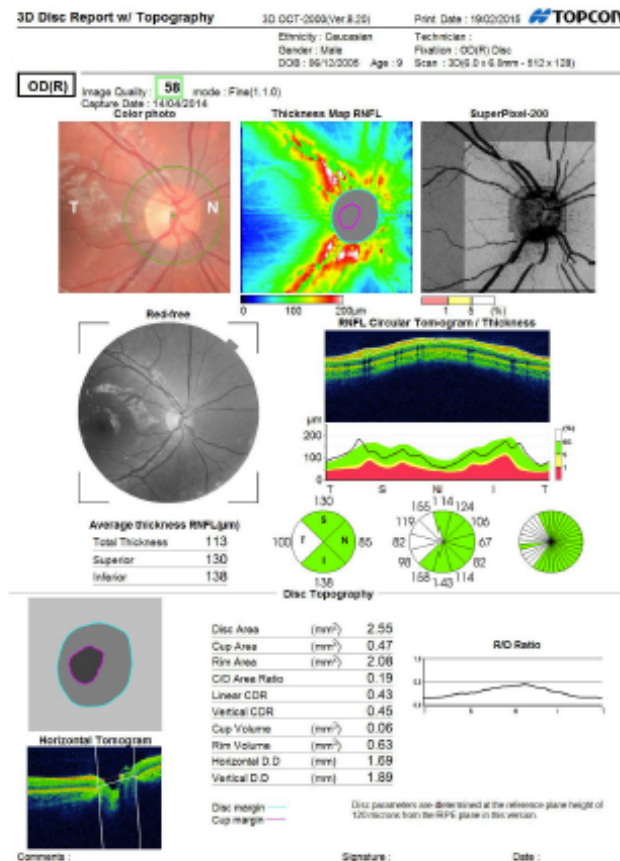


Figura 6: Figura 8: Informe de estudio de nervio óptico con análisis 3D, podemos ver los distintos parámetros anatómicos del mismo.

Análisis de datos

Las variables continuas son expresadas en media y desviación estándar. Se comprobó la normalidad de la distribución usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas fueron tratadas como proporciones.

Para evaluar la dependencia entre las mediciones oculares en el mismo paciente, utilizamos modelos lineales de efectos mixtos. El paciente actúa como nivel y el ojo como unidad de análisis.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en IBM SPSS Statistics for MAC Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Análisis de los datos de la mácula

Las medidas de los grosores en la OCT se analizaron como variables continuas y se expresaron como media y desviación estándar (DE).

Para estudiar la variación del grosor macular y las características al momento del nacimiento, utilizamos como variables predictoras la edad gestacional y el peso al nacer. Esta elección fue hecha en base a la literatura, que menciona la relación entre estas variables. Este primer análisis nos sirvió para identificar la colinealidad existente entre la EG y el PN.

Continuando con la elaboración del modelo, se identificaron las variables modificadoras de las mediciones. Es así que incluimos como variables de ajuste: el sexo, la edad al momento del examen y el equivalente esférico (EE). Además, para evitar la colinealidad añadimos al modelo la variable de ser pequeño para la edad gestacional (PEG), y así evitar la colinealidad entre la EG y el PN, e incluir la influencia del peso dentro del modelo.

Debido a la forma de la curva en el modelo de regresión, se decidió realizar un análisis con variables Dummy, para poder estratificar la edad gestacional y así explicar la variación por semanas de edad gestacional.

Por último, excluimos del análisis a los niños con estrabismo, debido a que la ambliopía está relacionada con mayor grosor macular^{102,103}, y podría actuar como factor de confusión.

Se elaboró el modelo multivariante que intenta explicar la variación del grosor macular en función de la edad gestacional.

Además, al utilizar el modelo de efectos mixtos se pudo utilizar el ojo como unidad de análisis, evitando así, el sesgo estadístico del estudio de los órganos pares.

Para comprobar la tendencia de cambio entre semanas de edad gestacional, se utilizó el test de tendencia Jonckheere-Terpstra.

Estos análisis se realizaron comparando la muestra entre los niños a término y los niños prematuros, y además, comparando el grupo de prematuros entre ellos.

Análisis de los datos del nervio óptico

El estudio de la variación de los diferentes parámetros del nervio óptico se realizó en función de las características al momento del nacimiento y de los eventos adversos postnatales.

Para estudiar el efecto de las características al momento del nacimiento, se realizó un análisis de correlación entre la edad gestacional, el peso al nacer y los parámetros anatómicos del nervio óptico. Se identificó la influencia de estas variables tanto en la comparación de niños a término con pretérmino, como sólo entre el grupo pretérmino. Luego se procedió a realizar la elaboración de un modelo multivariante que explique la relación entre la EG, PN y los parámetros anatómicos. En este modelo se incluyeron las variables que podrían alterar la medición como fueron el sexo, la edad al momento del examen, EE y PEG. También se utilizaron modelos de efectos mixtos para utilizar el ojo como unidad de análisis.

Para el estudio de los efectos adversos postnatales, solamente se estudió a los pacientes prematuros. Primero se analizó la diferencia de medias que existía entre los que presentaban el evento adverso de estudio y los que no. Con esta información, procedimos a realizar un modelo de regresión que incluía el sexo, la edad al momento del examen, el EE, ser PEG y la EG, y el evento adverso de estudio. Debido al tamaño de la muestra no se realizó un modelo con todos los eventos adversos para evitar predictores redundantes con aumento del error estándar. Cabe señalar que en estos análisis sí se incluyeron a los niños con estrabismo, debido a la relación que existe entre esta patología y el SNC.^{34,102,104} Además, se realizó un subanálisis comparando a los prematuros de menos de 28 semanas y más de 28 semanas con el fin de comprobar los puntos de inflexión de desarrollo del nervio óptico descritos en la literatura.

Análisis de simetría interocular

La simetría interocular fue realizada únicamente en niños pretérmino. Inicialmente, el coeficiente de correlación intraclase (ICC) fue obtenido al analizar el acuerdo entre la medición de ambos ojos tanto para las mediciones maculares como de nervio óptico.

La diferencia absoluta interocular fue obtenida mediante sustracción algebraica de los parámetros en valor absoluto de los grosores maculares y del nervio óptico en ambos ojos.

Tras este cálculo, se obtuvo el percentil 95 de todos estos datos para poder determinar los valores extremos.

Para corregir la influencia del equivalente esférico, se utilizó la diferencia total de dioptrías entre ambos ojos para realizar el análisis ajustado por edad gestacional, bajo peso al nacer, sexo, edad al momento del examen y la diferencia absoluta de grosor macular y de parámetros del nervio óptico.

Financiación

Esta tesis ha sido realizada con la financiación del Instituto Nacional de Salud Carlos III (Expediente PI 17/01073, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, España) y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de los datos, la decisión de publicar los artículos mencionados con motivo de este trabajo, o la preparación de dichos artículos y el presente manuscrito.

RESULTADOS

CAPÍTULO 1: RESULTADOS DEL ESTUDIO MACULAR

1.1. Características generales de la muestra

La muestra del estudio está compuesta por niños con edad gestacional que van desde las 24 hasta las 42 semanas de gestación. Los niños mayores de 37 semanas conforman el grupo a término.

Se analizaron a 156 niños prematuros, de los cuales tuvimos que descartar 26 por no cumplir con los criterios de inclusión. Así mismo, se descartaron 9, a los que no se les pudo completar una OCT macular que cumpliera con las características del estudio.

De acuerdo con los criterios de exclusión para participar en el subestudio del análisis macular, se excluyeron a 15 niños que presentaban estrabismo. De este modo 106 niños fueron incluidos en el análisis de la macula.

Los niños a término fueron obtenidos de la muestra de Muñoz. Se emparejó por edad a los niños a término, con aquellos prematuros, objeto de estudio. Solo 49 niños a término, de 5 a 9 años, con OCT macular de buena calidad, emparejaban con la muestra de niños prematuros.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue realizada para determinar la normalidad de los datos, resultando únicamente las variables de volumen macular, A1, A5, y A9 normales, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para todas las mediciones.

En la tabla 2, observamos la distribución de los datos descriptivos. En cuanto al sexo, 56 participantes (52%) eran hombres en el grupo de prematuros, mientras que 28 (57%) en el grupo a término. No se evaluó en ningún caso las variaciones según el origen geográfico del paciente, ya que la muestra de pacientes no europeos fue muy pequeña para poder extraer conclusiones. En el grupo de prematuros 83 niños (78%) eran de etnia caucásica, mientras que el grupo a término 40 niños (81%) eran de origen europeo.

| Características neonatales | Prematuros n=106 | Término n=49 |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) |
| Sexo, varón | 56 (52) | 28 (57) |
| Origen, europeo | 83 (78) | 40.0 (81) |
| Peso al nacer, gramos; media (DS) | 1162 (338) | 3206 (388) |
| ROP, cualquier grado | 21 (19) | 0 (0) |
| ROP con tratamiento láser | 4 (3) | 0 (0) |

Tabla 2: características al nacimiento de la muestra de estudio en mácula.

De este grupo 21 pacientes (19%) presentaron ROP, que fue clasificada como leve en quince (14%) y severa en cuatro (3%). Sólo se realizó tratamiento con láser en pacientes con ROP severa.

| | Niños prematuros agrupados por semanas de edad gestacional | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------|---------------|--------------|----------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|
| | 24 S | 25 S | 26 s | 27 s | 28 s | 29 s | 30 s | 31 s | 32 s | 33 s | 34 s |
| | n=4 | n=8 | n=11 | n=10 | n=12 | n=20 | n=13 | n=14 | n=6 | n=4 | n=4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | | n (%) | |
| <i>Características neonatales</i> | | | | | | | | | | | |
| Sexo, varón | 1 (25) | 5 (62,5) | 5 (45,5) | 5 (50) | 6 (50) | 16 (80) | 7 (53,8) | 7 (50) | 3 (50) | 0 (0) | 1 (25) |
| Origen, europeo | 4 (100) | 4 (50) | 7 (63,6) | 10 (100) | 10 (83,3) | 15 (75) | 10 (76,9) | 10 (71,4) | 5 (83,3) | 4 (100) | 4(100) |
| Peso al nacer: gramos; media (DS) | 627,5 (65,0) | 777,5 (119,3) | 864,1 (139,7) | 1061 (211,9) | 1086,7 (212,7) | 1183 (248,5) | 1474,62 (229,2) | 1575,36 (307,1) | 1210 (130,1) | 1182,5 (152,8) | 1127,5 (390,6) |
| ROP, cualquier grado | 4 (100) | 3 (37,5) | 6 (54,4) | 4 (40) | 3 (25) | 1 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ROP con tratamiento láser | 0 (0) | 1 (12,5) | 2 (18,1) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | (0) |

La tabla 3, muestra la descripción de las características neonatales de los pacientes prematuros, agrupados por semanas de edad gestacional

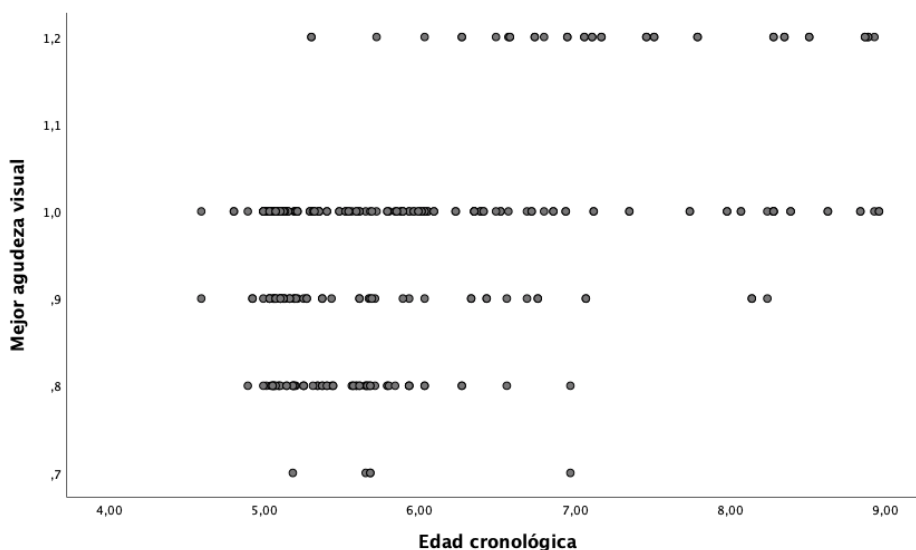
1.2. Estudio de la agudeza visual y el grosor macular

Una vez descartados los pacientes con estrabismo y antes de exponer la relación entre agudeza visual y grosor macular, debemos buscar si existe diferencia de agudeza visual por alguna otra causa que pueda confundir los resultados.

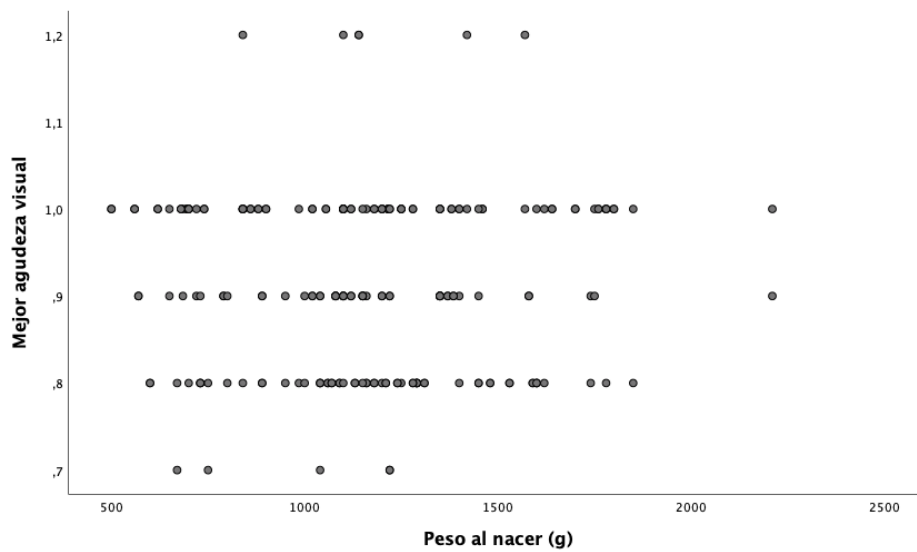
La media de edad al momento del examen en el grupo de los prematuros fue de 5.7 años con una desviación estándar de 1.0 (rango de 4.6 a 8.4 años). En el grupo a término la media de edad fue de 6.1 años, con una desviación estándar de 1.2 años (rango de 5.00 a 8.9 años). Esta diferencia es relevante a la hora de analizar la agudeza visual, ya que como vemos en la tabla 4, evidenciamos mayor agudeza visual en el grupo de niños a término.

| Características al momento del examen | | Prematuros | Término | |
|---------------------------------------|---------------|------------|-----------|---------|
| Edad, años; media (DS) | | 5.1 (1.0) | 6.1 (1.2) | p<0.001 |
| Agudeza Visual, escala decimal | OD media (DS) | 0.9 (0.1) | 1.0 (0.1) | p<0.001 |
| | OI media (DS) | 0.9 (0.1) | 1.0 (0.1) | p<0.001 |
| Equivalente esférico, dioptrías | OD media (DS) | 1.4 (1.4) | 1.2 (1.3) | p=0.6 |
| | OI media (DS) | 1.4 (1.5) | 1.3 (1.4) | p=0.5 |

La tabla 4 muestra la media de agudeza visual del grupo de prematuros y el grupo a término.



La grafica 1 muestra la distribución de la mejora de agudeza visual corregida y la edad cronológica. Se ve que, a valores más altos de edad cronológica, encontramos una agudeza visual más alta. Sin embargo, a menor edad cronológica podemos encontrar agudeza visual por debajo de 0,9.



La gráfica 2 muestra la relación entre la agudeza visual y el peso al nacer en el grupo de prematuros. No encontramos distribución ni tendencia que muestre relación entre estos valores.

| Correlación con la Mejor agudeza visual corregida | | | |
|---|-----------------------------|----------------|---------|
| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
| Edad cronológica | 0,45 | 0,006 | p<0,001 |
| Equivalente esférico | -0,072 | 0,005 | p=0,207 |
| Edad Gestacional | 0,49 | 0,004 | p=0,07 |
| Pequeño para edad gestacional | 0,08 | 0,01 | p=0,65 |

La tabla 5: coeficientes de correlación del análisis multivariante ajustado por edad cronológica, EE, PEG, teniendo como variable resultado la agudeza visual.

Tras el análisis multivariante, observamos que el único valor que mantiene significación es la edad cronológica. Todos los demás valores no muestran relación con la agudeza visual.

| | | Niños prematuros agrupados por cada semana de edad gestacional | | | | | | | | | | |
|--|---------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 24 S | 25 S | 26 s | 27 s | 28 s | 29 s | 30 s | 31 s | 32 s | 33 s | 34 s |
| | | n=4 | n=8 | n=11 | n=10 | n=12 | n=20 | n=13 | n=14 | n=6 | n=4 | n=4 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| <i>Características al momento del examen</i> | | n=4 | n=8 | n=11 | n=10 | n=12 | n=20 | n=13 | n=14 | n=6 | n=4 | n=4 |
| Edad, años; media (DE) | | 5,5 (0,78) | 5,8 (0,71) | 5,7 (0,94) | 5,3 (0,29) | 5,2 (0,24) | 5,5 (0,42) | 5,8 (0,80) | 5,9 (0,99) | 5,6 (0,67) | 5,7 (0,68) | 5,1 (0,21) |
| Agudeza Visual, escala decimal | OD media (DS) | 0,9 (0,08) | 0,9 (0,13) | 0,9 (0,07) | 0,9 (0,07) | 0,9 (0,09) | 1,0 (0,12) | 0,9 (0,09) | 0,9 (0,08) | 0,9 (0,08) | 0,9 (0,08) | 0,9 (0,09) |
| | OI media (DS) | 0,9 (0,09) | 0,9 (0,14) | 0,9 (0,09) | 0,9 (0,09) | 0,9 (0,11) | 1 (0,09) | 0,9 (0,08) | 1,0 (0,10) | 0,9 (0,16) | 0,9 (0,08) | 0,9 (0,08) |
| Equivalente esférico, dioptrías | OD media (DS) | 1,8 (1,54) | 0,4 (1,96) | 0,9 (0,92) | 1,1 (1,13) | 1,5 (1,04) | 1,6 (1,59) | 2,5 (1,93) | 1,1 (0,82) | 1,5 (1,17) | 1,4 (1,01) | 2,5 (1,90) |
| | OI media (DS) | 1,9 (1,59) | 0,2 (2,58) | 0,8 (0,80) | 1,3 (1,46) | 1,7 (1,01) | 1,8 (1,42) | 2,5 (1,82) | 1,2 (0,79) | 1,3 (1,20) | 1,2 (0,96) | 2,3 (2,33) |

La tabla 6 describe las características de la muestra de prematuros agrupados por semanas de edad gestacional. Observamos que entre prematuros los datos de agudeza visual y de equivalente esférico son similares, no encontrando diferencias estadísticamente significativas por semanas de edad gestacional, todas la $p > 0,05$. Tampoco encontramos diferencia entre los valores de equivalente esférico, todas las $p > 0,05$.

Al analizar los valores de agudeza visual y los valores de grosor macular dividimos el análisis en dos. Primero analizamos a toda la muestra (prematuros y a término) y luego solo a los niños prematuros.

| Correlación con la mejor agudeza visual corregida | | | |
|---|-----------------------------|----------------|---------|
| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -0,257 | -0,001 | p<0,001 |
| Volumen macular | 0,057 | 0,021 | p=0,321 |
| A1 | -0,243 | 0,001 | p<0,001 |
| A2 | 0,449 | 0,001 | p<0,001 |
| A3 | 0,442 | 0,001 | p<0,001 |
| A4 | 0,4 | 0,001 | p<0,001 |
| A5 | 0,344 | 0,001 | p<0,001 |
| A6 | -0,392 | 0,001 | p<0,001 |
| A7 | -0,398 | 0,001 | p<0,001 |
| A8 | -0,4 | 0,001 | p<0,001 |
| A9 | -0,277 | 0,001 | p<0,001 |

La tabla 7 muestra los resultados de correlación entre los distintos parámetros maculares y la mejor agudeza visual corregida para todos los participantes.

| Correlación con la mejor agudeza visual corregida | | | |
|---|-----------------------------|----------------|--------|
| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -0,015 | -0,001 | p=0,82 |
| Volumen macular | -0,128 | 0,021 | p=0,06 |
| A1 | -0,05 | 0,001 | p=0,47 |
| A2 | -0,113 | 0,001 | p=0,10 |
| A3 | -0,146 | 0,001 | p=0,03 |
| A4 | -0,1 | 0,001 | p=0,14 |
| A5 | -0,045 | 0,001 | p=0,51 |
| A6 | -0,062 | 0,001 | p=0,37 |
| A7 | -0,077 | 0,001 | p=0,26 |
| A8 | -0,119 | 0,001 | p=0,08 |
| A9 | -0,094 | 0,001 | p=0,17 |

La tabla 8, muestra la correlación de los distintos parámetros maculares y mejor agudeza visual corregida, sólo para pacientes prematuros.

Como podemos observar en la tabla 7, existen correlaciones negativas con los valores centrales y de anillo externo, y correlaciones positivas con las de anillo interno, todas las $p < 0,001$.

Al excluir a los niños a término del análisis, estas correlaciones desaparecen (tabla 8), manteniéndose solo en A3, a pesar de que la mácula sigue siendo diferente entre prematuros, como veremos más adelante.

La muestra de niños a término fue de media casi 1 año mayor, lo que justificaría estos resultados. En el análisis multivariante corregido pierde la significación estadística en todas las áreas maculares cuando analizamos a prematuros y término, todas las $p > 0,05$.

1.3. Estudio del grosor macular y características al nacimiento

1.3.1. Parámetros maculares y edad gestacional

1.3.1.1. Estadística descriptiva

El estudio descriptivo de los parámetros anatómicos nos muestra que las medias de grosor macular en los grupos prematuros y término son distintas.

Para exponer las diferencias, se diseñaron gráficas con los valores de medias y desviación estándar que simulaban el corte vertical y horizontal de un perfil macular.

Se tomó como valores para el corte horizontal las áreas A7, A3, A1, mínimo foveal, A1, A5 y A9, mientras que para el corte vertical utilizamos las áreas A6, A2, A1, mínimo foveal, A1, A4 y A8.

Las gráficas señalan la forma distinta del perfil macular en los niños prematuros, tanto en el corte vertical como en el corte horizontal, donde se evidencia un aumento de la zona central a costa del mínimo foveal y del área A1, un adelgazamiento del anillo interno y engrosamiento del anillo externo en los prematuros.

Observamos que el perfil macular de los niños a término es diferente al de los prematuros en cualquier semana de edad gestacional, siendo más grueso en todos los prematuros en

la zona central (mínimo foveal y A1, $p < 0,001$), y más fino en la zona del anillo interno (A3 y A5, $p < 0,001$), invirtiendo esta relación en la zona del anillo externo (A7 y A9, $p < 0,001$).

No encontramos diferencia significativa en el volumen macular (todas las comparaciones entre prematuros $p > 0,05$)

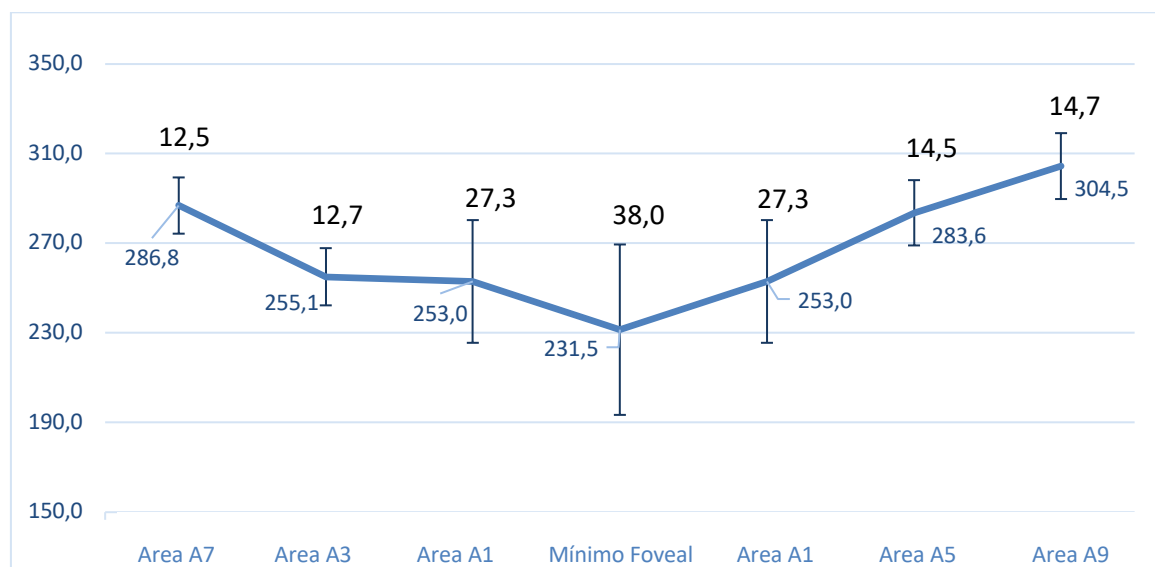


Gráfico 3: Valores de media y desviación estándar en las diferentes áreas del corte horizontal en el grupo de pacientes prematuros.

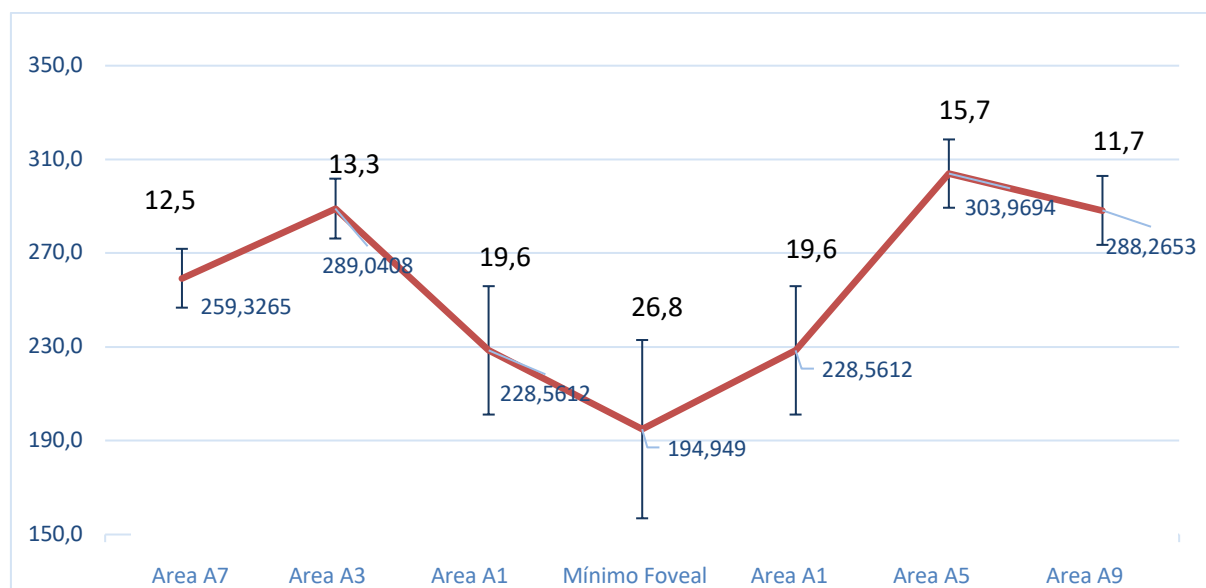


Gráfico 4: valores medios del grosor macular en corte horizontal y desviación estándar en pacientes a término.

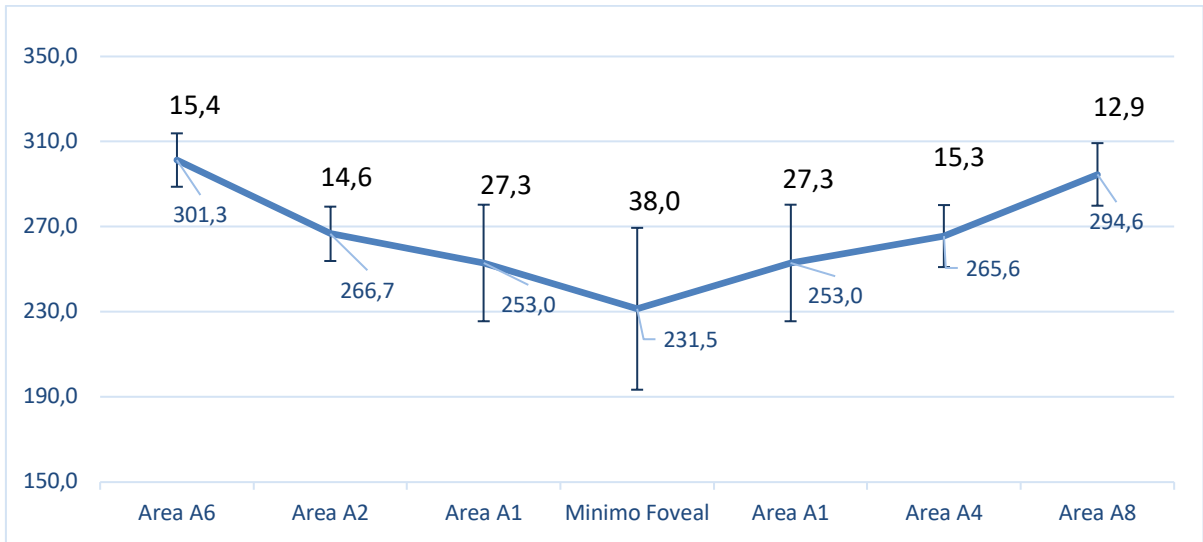


Grafico 5: valores medios del grosor macular en corte vertical y desviación estándar en pacientes a pretérmino.

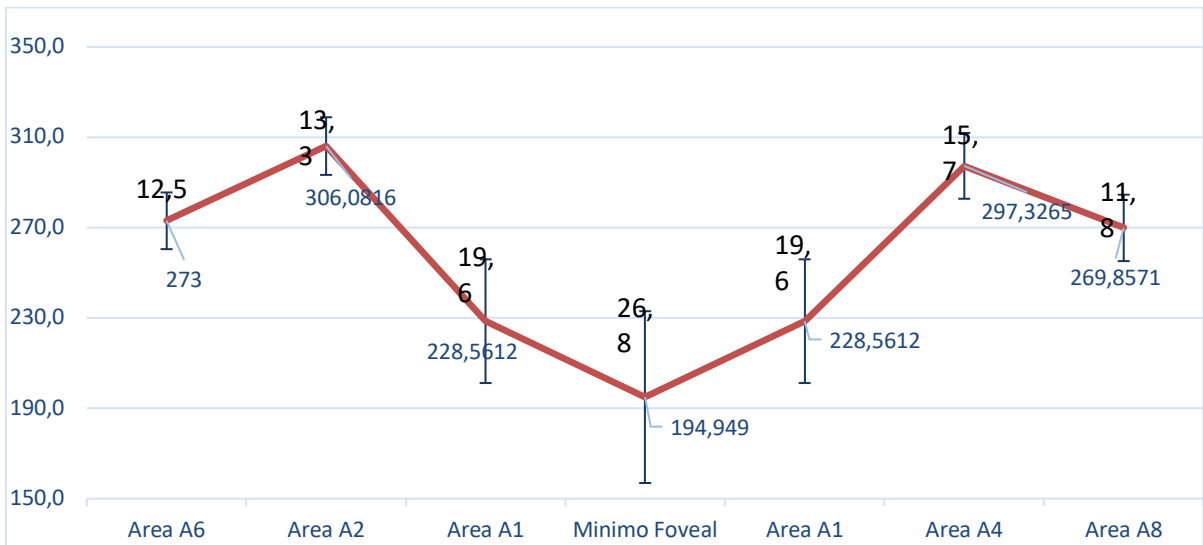
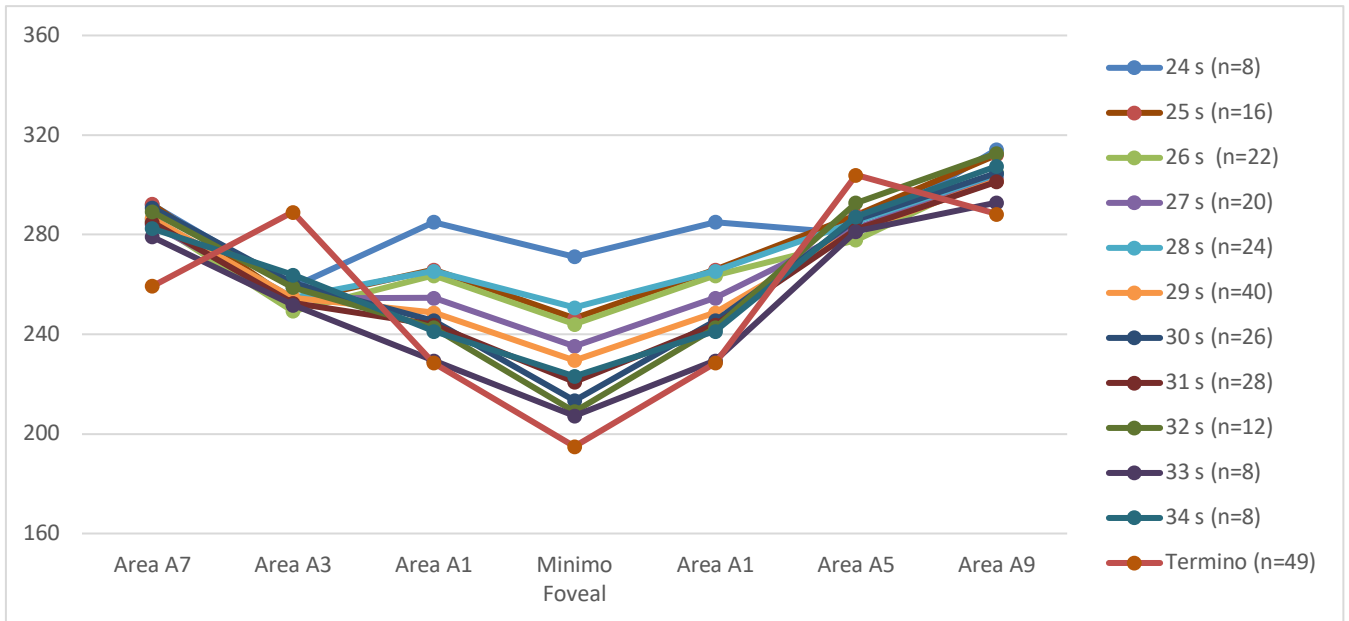


Grafico 6: valores medios del grosor macular en corte vertical y desviación estándar en pacientes a término.

Por otro lado, cuando analizamos únicamente a los prematuros, observamos que solo hay diferencia en la zona central (mínimo foveal y A1, $p < 0,01$). Sin embargo, no encontramos diferencia en la zona del anillo interno (A3, $p = 0,12$ y A5, $p = 0,17$), y del anillo externo (A7, $p = 0,11$ y A9, $p = 0,06$).

| Edad Gestacional (semanas) | | Mínimo Foveal, μm | Volumen Macular, mm^3 | Área A1, μm | Área A2, μm | Área A3, μm | Área A4, μm | Área A5, μm | Área A6, μm | Área A7, μm | Área A8, μm | Área A9, μm |
|----------------------------|------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 24 (n=8) | Media (DS) | 271,1 (25,3) | 7,8 (0,3) | 285,1 (14,0) | 264,8 (16,2) | 259,0 (18,3) | 263,3 (12,6) | 280,4 (15,1) | 305,0 (14,2) | 292,0 (12,7) | 304,1 (10,2) | 314,3 (12,4) |
| 25 (n=16) | Media (DS) | 246,4 (33,7) | 7,8 (0,2) | 265,9 (24,0) | 268,1 (7,7) | 253,3 (6,9) | 266,4 (13,2) | 287,9 (11,3) | 305,8 (8,5) | 292,3 (9,6) | 302,7 (10,2) | 312,1 (12,3) |
| 26 (n=22) | Media (DS) | 244,1 (29,9) | 7,6 (0,4) | 263,6 (17,4) | 260,7 (16,5) | 249,3 (14,6) | 262,1 (12,5) | 277,9 (13,4) | 298,7 (15,9) | 285,3 (12,9) | 296,0 (13,8) | 304,8 (14,2) |
| 27 (n=20) | Media (DS) | 235,2 (21,7) | 7,7 (0,4) | 254,6 (18,5) | 267,3 (17,2) | 254,4 (14,0) | 263,4 (13,1) | 282,7 (18,3) | 300,0 (21,3) | 284,1 (17,4) | 294,8 (15,7) | 302,5 (18,9) |
| 28 (n=24) | Media (DS) | 250,8 (38,5) | 7,8 (0,3) | 265,4 (26,8) | 265,3 (17,5) | 254,6 (8,0) | 270,4 (16,3) | 285,2 (15,8) | 297,5 (16,1) | 286,4 (11,6) | 289,5 (12,3) | 304,3 (14,3) |
| 29 (n=40) | Media (DS) | 229,5 (40,8) | 7,7 (0,3) | 248,7 (31,9) | 266,5 (11,6) | 254,8 (11,5) | 263,8 (14,1) | 281,7 (11,2) | 299,8 (11,6) | 286,6 (12,1) | 291,0 (13,6) | 301,7 (14,0) |
| 30 (n=26) | Media (DS) | 213,4 (42,8) | 7,8 (0,4) | 245,5 (28,5) | 268,9 (12,0) | 260,6 (14,4) | 269,8 (20,2) | 286,2 (14,9) | 304,6 (17,4) | 290,8 (16,2) | 297,5 (10,4) | 304,8 (18,1) |
| 31 (n=28) | Media (DS) | 220,9 (35,1) | 7,7 (0,4) | 243,9 (23,5) | 263,1 (15,9) | 252,6 (13,6) | 264,1 (17,3) | 282,1 (17,6) | 297,7 (17,1) | 285,0 (9,5) | 290,5 (10,8) | 301,3 (12,5) |
| 32 (n=12) | Media (DS) | 208,9 (30,0) | 7,9 (0,3) | 242,6 (25,3) | 273,4 (15,5) | 258,8 (10,1) | 268,4 (11,4) | 292,8 (11,7) | 307,7 (11,9) | 289,2 (10,2) | 302,8 (13,1) | 312,7 (13,4) |
| 33 (n=8) | Media (DS) | 207,3 (19,1) | 7,7 (0,5) | 229,4 (15,6) | 267,4 (15,7) | 251,8 (14,4) | 257,4 (17,6) | 281,4 (13,7) | 296,9 (8,4) | 279,1 (5,1) | 286,0 (6,5) | 292,9 (3,3) |
| 34 (n=8) | Media (DS) | 223,1 (43,5) | 7,9 (0,2) | 241,3 (30,6) | 280,1 (9,4) | 263,9 (11,9) | 272,0 (13,9) | 287,3 (12,4) | 315,9 (14,5) | 282,5 (5,7) | 298,3 (4,3) | 307,5 (5,3) |

Tabla 9: medias de los grosores maculares solo en grupo de prematuros.



La Gráfica 7 del perfil macular horizontal muestra la diferencia entre los niños a término y los prematuros en cualquier semana de edad gestacional. Encontramos mayor grosor en todos los prematuros en la zona central (mínimo foveal y A1, $p < 0,001$), y más fino en la zona del anillo interno (A3 y A5, $p < 0,001$), invirtiendo esta relación en la zona del anillo externo (A7 y A9, $p < 0,001$).

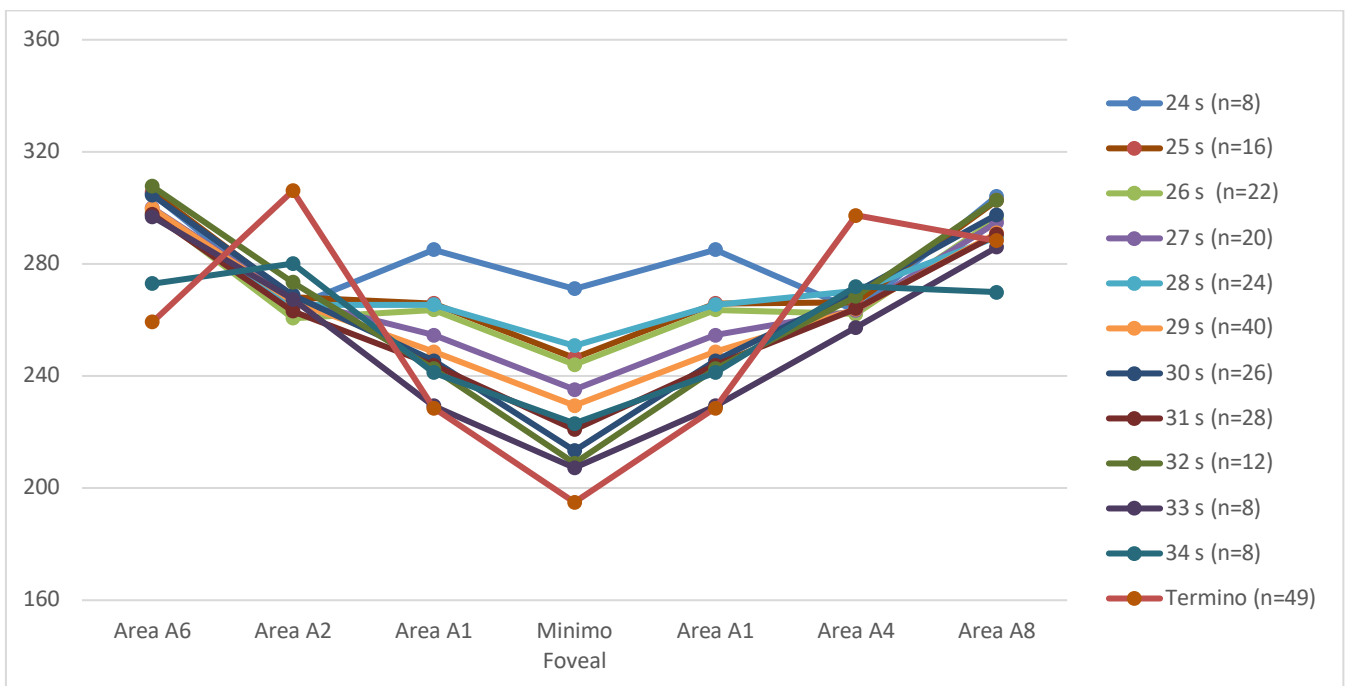


Gráfico 8 del perfil macular vertical: solo hay diferencia en la zona central (mínimo foveal y A1, $p < 0,01$), y no en la zona del anillo interno (A2, $p = 0,06$ y A4, $p = 0,41$). Sin embargo, sólo encontramos diferencia en la zona A8 del anillo externo (A6, $p = 0,07$ y A8, $p = 0,01$).

1.3.1.2. Parámetros maculares y edad gestacional: estadística inferencial

En los resultados inferenciales de la relación entre grosos maculares y edad gestacional, se muestran primero los resultados del análisis univariante con sus respectivos coeficientes y gráficas. Luego se muestran los resultados del estudio multivariante.

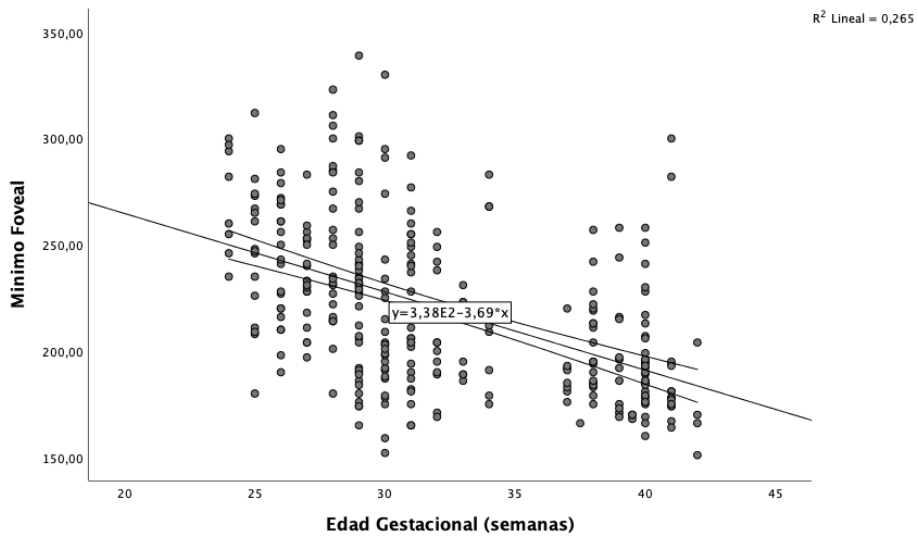
1.3.1.2.1. Estudio Univariante

En los resultados univariantes observamos la relación entre las diferentes zonas del perfil macular y la variable de estudio. En el caso de la tabla 10, observamos que el mínimo foveal y A1, y la edad gestacional, presentan una correlación inversa, a diferencia de la zona del anillo interno que es directa, siendo inversa en la zona del anillo externo.

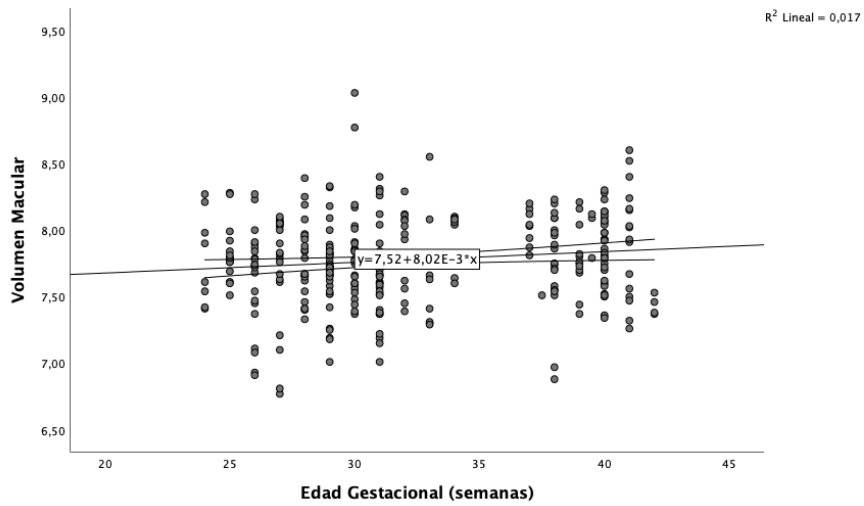
Las gráficas desde la 9 a la 19 nos muestran la pendiente de la curva y la ecuación obtenida en el análisis univariante de las variables de estudio.

| Correlación de grosor macular y edad gestacional (variable continua) | | | |
|--|---------------------------|----------------|---------|
| | Coficiente de correlación | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -0,51 | 0,35 | p<0,001 |
| Volumen macular | 0,13 | 0,003 | p=0,02 |
| A1 | -0,5 | 0,25 | p<0,001 |
| A2 | 0,75 | 0,16 | p<0,001 |
| A3 | 0,71 | 0,15 | p<0,001 |
| A4 | 0,63 | 0,17 | p<0,001 |
| A5 | 0,51 | 0,15 | p<0,001 |
| A6 | -0,59 | 0,16 | p<0,001 |
| A7 | -0,67 | 0,14 | p<0,001 |
| A8 | -0,64 | 0,13 | p<0,001 |
| A9 | -0,46 | 0,15 | p<0,001 |

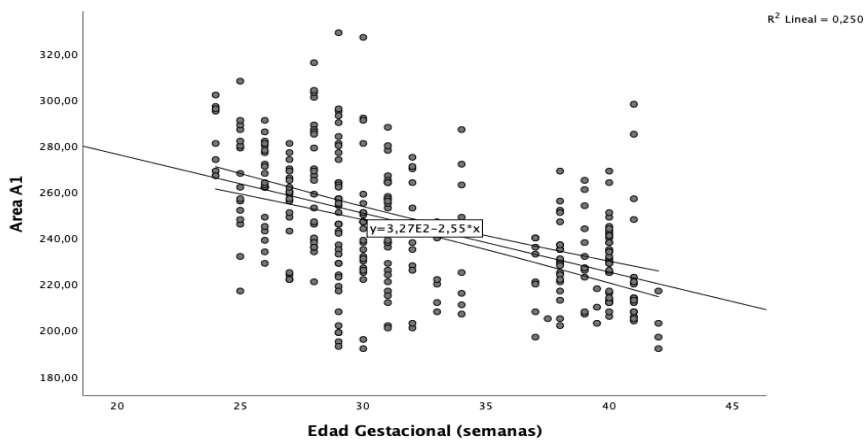
Tabla 10: Correlación entre los parámetros maculares y la edad gestacional.



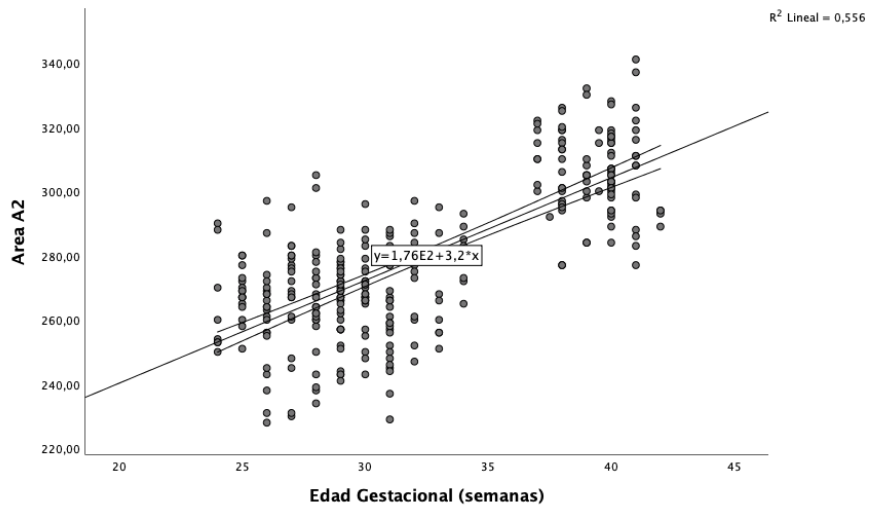
Gráfica 9: Análisis univariante entre el mínimo foveal y la edad gestacional.



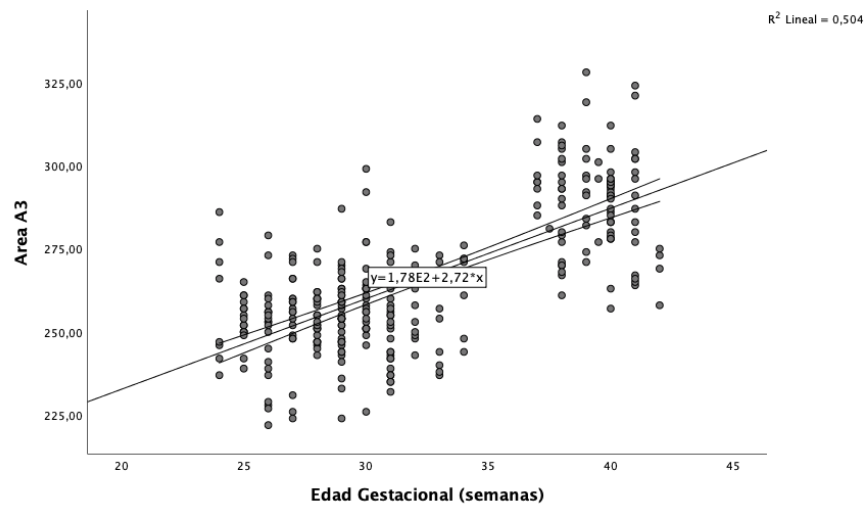
Gráfica 10: Análisis univariante entre el volumen macular y la edad gestacional.



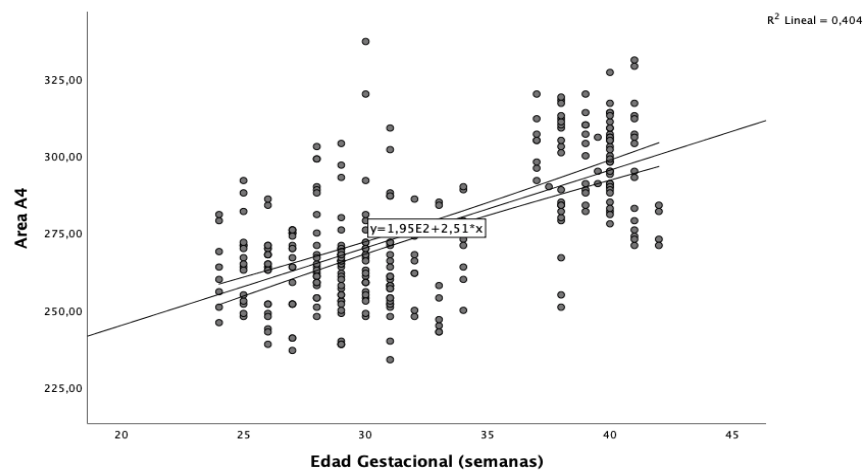
Gráfica 11: Análisis univariante entre A1 y la edad gestacional.



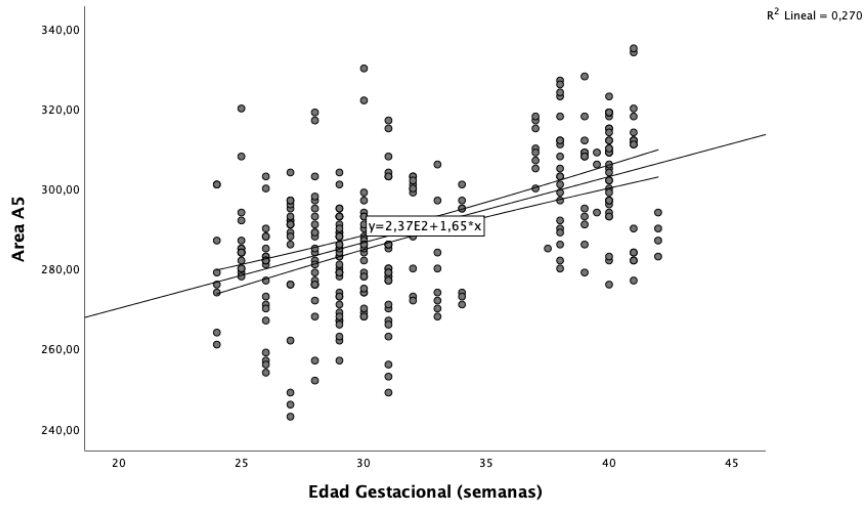
Gráfica 12: Análisis univariante entre A2 y la edad gestacional.



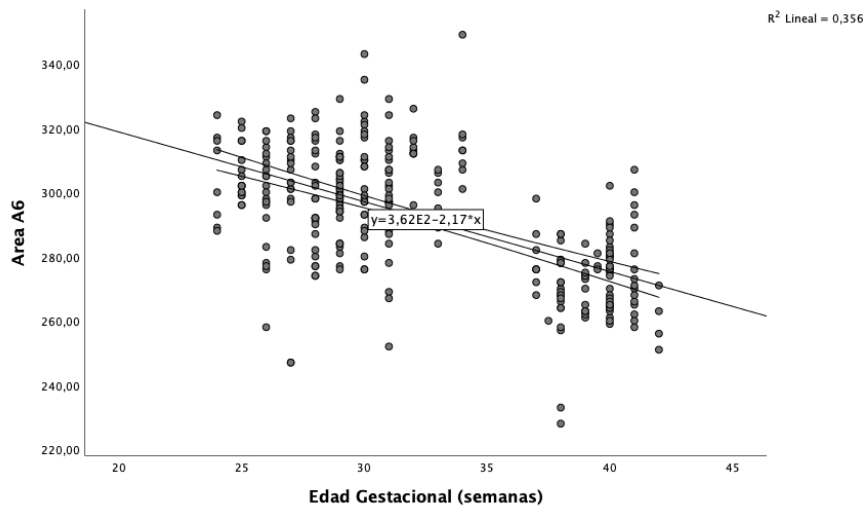
Gráfica 13: Análisis univariante entre A3 y la edad gestacional.



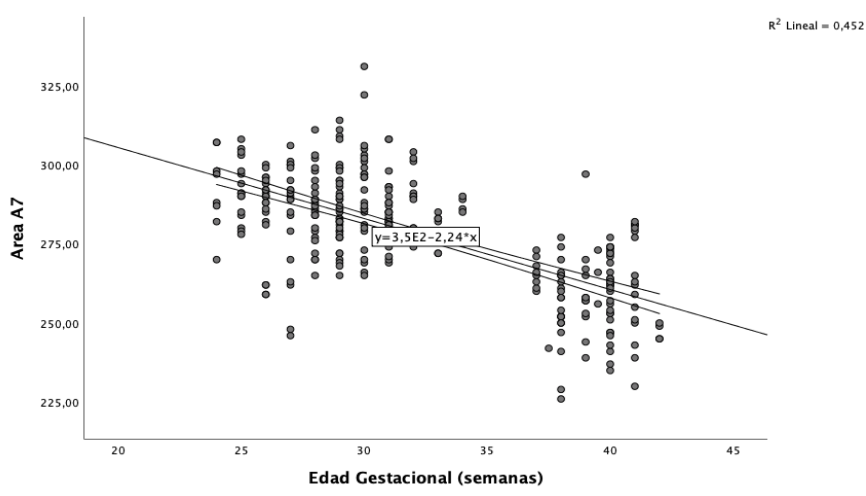
Gráfica 14: Análisis univariante entre A4 y la edad gestacional.



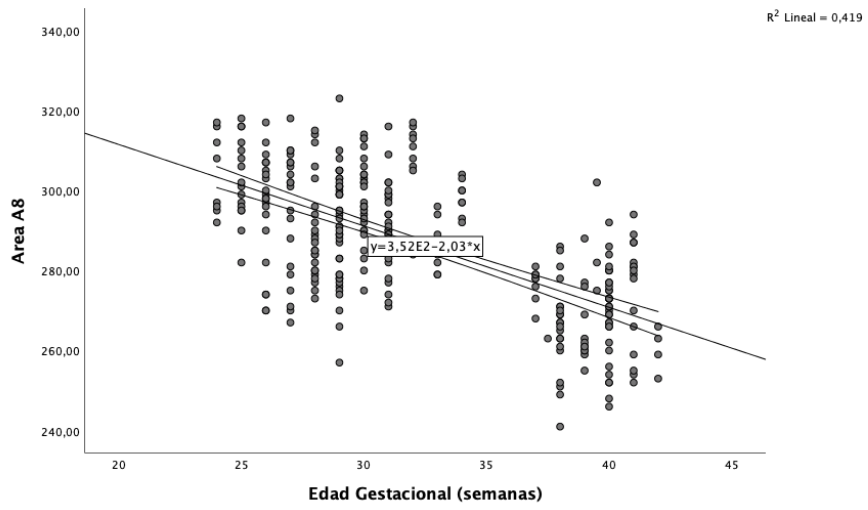
Gráfica 15: Análisis univariante entre A5 y la edad gestacional.



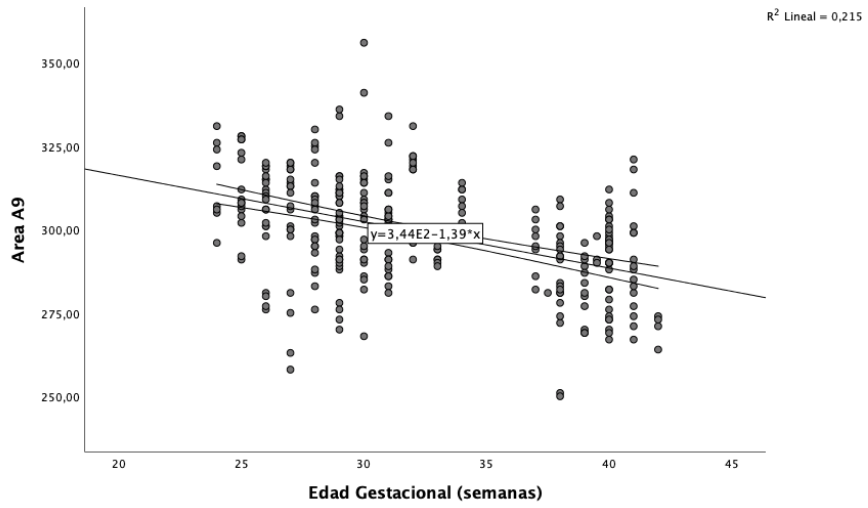
Gráfica 16: Análisis univariante entre A6 y la edad gestacional.



Gráfica 17: Análisis univariante entre A7 y la edad gestacional.



Gráfica 18: Análisis univariante entre A8 y la edad gestacional.



Gráfica 19: Análisis univariante entre A9 y la edad gestacional.

1.3.1.2.2. Estudio multivariante

En la tabla 11 mostramos el análisis multivariante de los grosores maculares para prematuros y a término. Está ajustado por edad cronológica, sexo, equivalente esférico y por pequeño para edad gestacional.

| Modelo de regresión multivariante de grosor macular y edad gestacional (variable continua) | | | |
|--|--------------------------------------|----------------|---------|
| | Coeficiente de regresión (β) | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -3,41 | 0,47 | p<0,001 |
| Volumen macular | 0,007 | 0,004 | p=0,09 |
| A1 | -2,37 | 0,33 | p<0,001 |
| A2 | 3,27 | 0,21 | p<0,001 |
| A3 | 2,57 | 0,2 | p<0,001 |
| A4 | 2,52 | 0,22 | p<0,001 |
| A5 | 1,71 | 0,2 | p<0,001 |
| A6 | -2,2 | 0,22 | p<0,001 |
| A7 | -2,25 | 0,18 | p<0,001 |
| A8 | -1,91 | 0,17 | p<0,001 |
| A9 | -1,38 | 0,2 | p<0,001 |

Tabla 11. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, No ROP, 24 semanas de edad gestacional. Se muestra el coeficiente de variación por semana de gestación. En este análisis, se utilizó la edad gestacional como variable continua.

Si realizamos el análisis multivariante en el grupo de prematuros, ajustado edad cronológica, sexo, equivalente esférico y pequeño para edad gestacional, obtenemos:

| Modelo de regresión multivariante de grosor macular y edad gestacional (variable continua) | | | |
|--|---------------------------------------|----------------|---------|
| | Coefficiente de regresión (β) | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -4,83 | 1,17 | p<0,001 |
| Volumen macular | 0,01 | 0,011 | p=0,35 |
| A1 | -3,54 | 0,83 | p<0,001 |
| A2 | 0,92 | 0,48 | p=0,06 |
| A3 | 0,56 | 0,41 | p=0,17 |
| A4 | 0,19 | 0,71 | p=0,50 |
| A5 | 0,71 | 0,48 | p=0,14 |
| A6 | 0,75 | 0,41 | p=0,14 |
| A7 | -0,28 | 0,41 | p=0,48 |
| A8 | -0,02 | 0,41 | p=0,07 |
| A9 | -0,36 | 0,48 | p=0,45 |

Tabla 12. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, No ROP, 24 semanas de edad gestacional. Muestra la variación por edad gestacional solo en el grupo de prematuros. Análisis de variable edad gestacional en forma continua.

Intentamos identificar la magnitud de cambio por semana de edad gestacional. Para ello, utilizamos la edad gestacional como variable dummy. Por razones de muestra, se agrupó por similitud de desarrollo. Así es como formamos cuatro agrupaciones por cada dos semanas de edad gestacional, y una agrupación de tres (semanas 28, 29 y 30). Se realizó un análisis multivariante para ver la magnitud del cambio por semanas. Todos los valores obtuvieron p<0,001, excepto el cambio en el mínimo foveal, y A1 para el grupo de 33-34 semanas de edad gestacional, p<0,05 y p=0,3 respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 13.

| | Centro: área foveal | | Anillo interno: área perifoveal | | | | Anillo externo: área perimacular | | | |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Mínimo Foveal, μm | A1, μm | A2, μm | A3, μm | A4, μm | A5, μm | A6, μm | A7, μm | A8, μm | A9, μm |
| Intersección (n=98) m (ES) | 210.7 (13.5) | 238.7 (9.5) | 295.5 (5.6) | 277.8 (5.3) | 292.1 (6.1) | 296.5 (5.7) | 269.5 (5.7) | 263.9 (4.9) | 272.3 (4.7) | 288.6 (5.6) |
| 33-34 s (n= 16) p valor | 19.5 (9.7) * | 7.1 (6.9) ** | -30.7 (4.0) | -28.3 (3.8) | -31.9 (4.4) | -18.1 (4.1) | 36.4 (4.1) | 22.5 (3.5) | 24.1 (3.4) | 13.7. (4.0) |
| 31-32 s (n= 40) p valor | 21.3 (6.5) | 14.5 (4.6) | -38.7 (2.7) | -33.1 (2.5) | -31.2 (2.9) | -17.8 (2.7) | 28.5 (2.7) | 26.4 (2.3) | 24.7 (2.3) | 16.9 (2.7) |
| 28-30 s (n= 90) p valor | 31.9 (5.4) | 20.9 (3.9) | -38.0 (2.30) | -31.3 (2.1) | -30.5 (2.5) | -19.6 (2.3) | 28.0 (2.3) | 27.1 (2.0) | 21.1 (1.9) | 14.0 (2.2) |
| 26-27 s (n= 42) p valor | 41.2 (7.4) | 26.9 (5.2) | -41.0 (3.0) | -35.5 (2.8) | -34.3 (3.3) | -23.9 (3.1) | 26.9 (3.1) | 24.7 (2.7) | 23.8 (2.6) | 15.0 (3.0) |
| 24-25 s (n= 24) p valor | 55.2 (9.0) | 38.1 (6.4) | -37.8 (3.7) | -31.9 (3.5) | -31.7 (4.0) | -18.9 (3.7) | 32.9 (3.8) | 32.0 (3.2) | 31.0 (3.1) | 23.8 (3.7) |

Tabla 13. Variación de los parámetros maculares por edad gestacional en pacientes prematuros. Intersección: grupo a término, hombre, sin ROP, emétrope, con menor edad cronológica. Variables de ajuste: edad cronológica, sexo, PEG y equivalente esférico. * $p<0.05$; ** $p=0.3$; Todos los demás: $p<0.001$.

1.3.2. Parámetros maculares y peso al nacer

1.3.2.1. Estadística descriptiva

| Distribución de valores maculares según estratificación de peso | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Peso estratificado Gramos | | Mínim o Foveal , μm | Vol. Macular , mm3 | Área A1, μm | Área A2, μm | Área A3, μm | Área A4, μm | Área A5, μm | Área A6, μm | Área A7, μm | Área A8, μm | Área A9, μm |
| 500-750 (n=34) | Media (DS) | 258,1 (24,1) | 7,7 (0,2) | 272,2 (18,5) | 262,2 (12,5) | 253,0 (11,4) | 262,7 (9,3) | 280,8 (9,9) | 301,6 (14,2) | 287,3 (11,1) | 300,4 (9,6) | 309,0 (10,5) |
| 751- 1000 (n=26) | Media (DS) | 237,1 (39,6) | 7,8 (0,4) | 259,7 (26,3) | 267,1 (16,6) | 252,1 (13,9) | 265,8 (16,0) | 284,1 (16,6) | 302,3 (17,1) | 288,0 (14,8) | 297,1 (15,6) | 307,3 (16,5) |
| 1001- 1250 (n=80) | Media (DS) | 224,0 (34,4) | 7,7 (0,4) | 245,8 (26,8) | 269,0 (15,4) | 254,4 (12,7) | 264,6 (15,5) | 283,9 (16,5) | 301,0 (16,0) | 285,8 (13,0) | 291,8 (14,1) | 301,4 (16,3) |
| 1251- 1500 (n=38) | Media (DS) | 228,0 (42,0) | 7,9 (,03) | 252,9 (28,6) | 269,1 (13,8) | 261,8 (13,3) | 272,1 (21,0) | 288,4 (14,1) | 305,0 (14,0) | 289,9 (12,9) | 296,5 (10,6) | 308,8 (14,1) |
| 1501- 2000 (n=32) | Media (DS) | 221,4 (41,7) | 7,6 (0,2) | 245,5 (27,1) | 261,1 (11,8) | 252,3 (9,4) | 262,5 (8,9) | 278,7 (10,1) | 296,0 (15,5) | 284,6 (10,6) | 290,7 (10,7) | 299,4 (10,6) |
| más de 2500 (n=98) | Media (DS) | 194,9 (26,8) | 7,8 (0,3) | 228,6 (19,7) | 306,1 (13,3) | 289,0 (14,7) | 297,3 (15,7) | 304,0 (13,7) | 273,0 (12,6) | 259,3 (13,0) | 269,9 (11,8) | 288,3 (13,6) |

Tabla 14: Distribución de los valores de grosor macular y estratificación de peso al nacer.



Gráfica 20. Observamos el perfil macular horizontal distribuido en los diferentes estratos del peso al nacer. Al igual que en el estudio de la edad gestacional, aquí encontramos mayor grosor en todos los prematuros en la zona central (mínimo foveal y A1, $p < 0,001$), y más fino en la zona del anillo interno (A3 y A5, $p < 0,001$), invirtiendo esta relación en la zona del anillo externo (A7 y A9, $p < 0,001$).



Gráfica 21. Observamos el perfil macular vertical distribuido en los diferentes estratos del peso al nacer. El patrón distinto se mantiene en la zona central, zona de anillo interno y zona de anillo externo.

1.3.2.2. Estadística inferencial

1.3.2.2.1. Análisis univariante

En este análisis podemos ver la relación que presenta el peso al nacer con las diferentes áreas maculares. Observamos que en el área de A1 y mínimo foveal existe una relación inversa, mientras que en área de anillo interno existe una relación directa. El área de anillo externo también presenta una relación inversa.

| Correlación de grosor macular y peso al nacer (variable continua) | | | |
|---|---|----------------|---------|
| | Coefficiente de correlación (β) | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -0,46 | 0,002 | p<0,001 |
| Volumen macular | 0,13 | 0,001 | p=0,02 |
| A1 | -0,42 | 0,001 | p<0,001 |
| A2 | 0,75 | 0,001 | p<0,001 |
| A3 | 0,74 | 0,001 | p<0,001 |
| A4 | 0,67 | 0,001 | p<0,001 |
| A5 | 0,53 | 0,001 | p<0,001 |
| A6 | -0,63 | 0,001 | p<0,001 |
| A7 | -0,66 | 0,001 | p<0,001 |
| A8 | -0,65 | 0,001 | p<0,001 |
| A9 | -0,46 | 0,001 | p<0,001 |

Tabla 15: Correlación del grosor macular y el peso al nacer para toda la muestra. Al igual que en edad gestacional, la relaciones se mantienen para todos los parámetros excepto para el volumen macular.

| Correlación de grosor macular y peso al nacer (variable continua) | | | |
|---|---|----------------|---------|
| | Coefficiente de correlación (β) | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -0,23 | 0,008 | p=0,001 |
| Volumen macular | 0,01 | 0,001 | p=0,88 |
| A1 | -0,23 | 0,005 | p<0,001 |
| A2 | 0,02 | 0,003 | p=0,72 |
| A3 | 0,11 | 0,003 | p=0,10 |
| A4 | 0,06 | 0,003 | p=0,38 |
| A5 | 0,02 | 0,003 | p=0,68 |
| A6 | -0,05 | 0,003 | p=0,42 |
| A7 | -0,02 | 0,003 | p=0,75 |
| A8 | -0,16 | 0,003 | p=0,02 |
| A9 | -0,12 | 0,003 | p=0,07 |

Tabla 16: Correlación del grosor macular y el peso al nacer sólo para pacientes prematuros. Al igual que en edad gestacional, la relaciones se mantienen sólo en el centro, en A1 y mínimo foveal.

| Modelo de regresión multivariante de grosor macular y peso al nacer | | | |
|---|---------------------------------------|----------------|--------|
| | Coefficiente de regresión (β) | Error Estándar | p |
| Mínimo Foveal | -0,016 | 0,008 | p=0,06 |
| Volumen macular | 0,00001 | 0,0008 | p=0,83 |
| A1 | -0,01 | 0,006 | p=0,10 |
| A2 | -0,0003 | 0,003 | p=0,99 |
| A3 | 0,03 | 0,03 | p=0,31 |
| A4 | 0,033 | 0,03 | p=0,41 |
| A5 | 0,002 | 0,003 | p=0,57 |
| A6 | -0,002 | 0,003 | p=0,46 |
| A7 | 0,001 | 0,002 | p=0,77 |
| A8 | -0,003 | 0,002 | p=0,21 |
| A9 | -0,003 | 0,003 | p=0,30 |

Tabla 17: Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, No ROP, grupo 500-750 gramos. Muestra la variación por grupos de peso sólo en el grupo de prematuros.

1.3.2.2.2. Análisis multivariante

Tras el análisis de peso al nacer y edad gestacional, observamos colinealidad entre estas dos variables. Por eso utilizamos un análisis multivariante corregido empleando la variable pequeño para edad gestacional.

| Parámetro macular | Estimación | Error estándar | p value | Intervalo de confianza | |
|-------------------|------------|----------------|---------|------------------------|-----------------|
| | | | | límite inferior | límite superior |
| Mínimo Foveal | -6,58 | 1,59 | 0,00 | -9,74 | -3,43 |
| Volumen macular | 0,001 | 0,02 | 0,98 | -0,03 | 0,03 |
| A1 | -5,13 | 1,12 | 0,00 | -7,36 | -2,91 |
| A2 | 1,07 | 0,71 | 0,13 | -0,33 | 2,47 |
| A3 | 0,31 | 0,59 | 0,60 | -0,87 | 1,49 |
| A4 | -0,21 | 0,68 | 0,76 | -1,56 | 1,15 |
| A5 | 0,37 | 0,68 | 0,59 | -0,98 | 1,72 |
| A6 | 0,21 | 0,73 | 0,78 | -1,24 | 1,66 |
| A7 | -0,29 | 0,59 | 0,62 | -1,46 | 0,87 |
| A8 | -1,07 | 0,60 | 0,08 | -2,27 | 0,12 |
| A9 | -1,12 | 0,68 | 0,11 | -2,47 | 0,24 |

Tabla 18: Análisis multivariante ajustado por edad al momento de la prueba, sexo, equivalente esférico, pequeño para edad gestacional. Observamos la variación por semana de edad gestacional en los parámetros anatómicos, en el grupo de prematuros.

2.1. Características generales de la muestra

La muestra del estudio está compuesta por niños con edad gestacional que van desde las 24 hasta las 42 semanas. Los niños mayores de 37 semanas conforman el grupo a término.

Se analizaron a 156 niños prematuros, de los cuales, tuvimos que descartar 33 por no cumplir con los criterios de inclusión. Así mismo, descartamos 28 niños a los que no se les pudo completar una OCT 3 D de nervio óptico, debido a la falta de colaboración de los mismos, provocada porque la prueba necesitaba más tiempo de realización. No se descartaron los niños con estrabismo.

La muestra final estaba compuesta por 106 niños prematuros. Sólo 25 niños a término de entre 5 y 9 años, con OCT 3 D de nervio óptico de buena calidad, emparejaban con la muestra de niños prematuros.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue realizada para determinar la normalidad de los datos. Tras la falta de normalidad de los datos, decidimos trabajar con pruebas no paramétricas para todas las mediciones.

La media de edad al momento del examen en el grupo de los prematuros fue de 5.6 años con una desviación estándar de 0,7 (rango de 4.5 a 8.2 años). En el grupo a término la media de edad fue de 7.1 años, con una desviación estándar de 1.3 años (rango de 5.00 a 8.3 años).

En cuanto al sexo, 54 eran hombres (54,9%) en el grupo de prematuros, mientras que sólo 13 (52%) en el grupo a término.

En cuanto al origen, en el grupo de prematuros 76 niños (77,4%) eran de origen caucásico, mientras que el grupo a término 18 niños (72%) eran de origen europeo. Los datos se resumen en la tabla 19

| | Todos los participantes | |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| | Prematuros | Término |
| | n=106 | n=25 |
| | n (%) | n (%) |
| Sexo, Varón | 54 (51) | 13 (52) |
| Origen, europeo | 76 (71,6) | 18 (72) |
| Peso al nacer, gramos; media (DS) | 1173,9 (341,0) | 3147.6 (419,9) |
| ROP, cualquier grado | 14 (13,2) | 0 (0) |
| ROP con tratamiento láser | 2 (1,8) | 0 (0) |

Tabla 19. Características descriptivas de la muestra: Los pacientes con antecedente de ROP fueron 14 (13,2%). Solo dos pacientes (2,1%) fueron clasificados como ROP severa. Solo se realizó fotocoagulación con láser en los casos de ROP severa.

| | | Todos los participantes | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| | | 24 n=8 | 25 n=16 | 26 n=20 | 27 n=22 | 28 n=22 | 29 n=40 | 30 n=24 | 31 n=32 | 32 n=12 | 33 n=8 | 34 n=8 | Prematuros n=106 | Termino n=26 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| <i>Características al nacimiento</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo, Varón | | 1 (25) | 5 (63) | 5 (50) | 6 (55) | 6 (55) | 16 (80) | 6 (50) | 9 (56) | 3 (50) | 0 (0) | 1 (25) | 54 (55,1) | 13 (50) |
| Etnia, caucásico | | 4 (100) | 4 (50) | 6 (60) | 11 (100) | 9 (82) | 15 (75) | 9 (75) | 12 (75) | 5 (83) | 4 (100) | 4 (100) | 83 (77,6) | 18 (69) |
| Peso al nacer, media (DS) | | 627,5 (115,2) | 777,5 (143,0) | 861,5 (200,7) | 1030 (211,9) | 1090 (245,3) | 1183 (234,1) | 1474,1 (299,9) | 1562,8 (124,0) | 1210 (141,5) | 1182,5 (361,7) | 1127,5 (340,8) | 1162 (338) | 3206 (388) |
| Bajo peso al nacer | | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9) | 1 (9) | 3 (15) | 0 (0) | 3 (19) | 6 (100) | 4 (100) | 4 (100) | 22 (20,7) | 0 (0) |
| Presencia de ROP | | 4 (100) | 3 (38) | 5 (50) | 3 (27) | 2 (18) | 1 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 18 (17) | 0 (0) |
| Tratamiento de ROP | | 0 (0) | 1 (13) | 1 (10) | 0 (0) | 1 (9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3) | 0 (0) |
| <i>Características al momento del examen</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad, años (SD) | | 5,5 (0,8) | 5,7 (0,7) | 5,7 (1,0) | 5,5 (0,7) | 5,2 (0,3) | 5,4 (0,4) | 5,8 (0,8) | 5,9 (1,0) | 5,7 (0,8) | 5,7 (0,2) | 5,1 (0,7) | 5.1 (1.0) | 6.1 (1.2) |
| Agudeza visual | OD media (SD) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 1.0 (0.1) |
| | OI media (SD) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 0.9 (0.1) | 1.0 (0.1) |
| Equivalente esférico, dioptrías | OD media (SD) | 1.5 (1.4) | 1.4 (1.4) | 1.4 (1.4) | 1.2 (1.4) | 1.3 (1.4) | 1.4 (1.4) | 1.5 (1.4) | 1.4 (1.4) | 1.2 (1.4) | 1.4 (1.4) | 1.3 (1.4) | 1.4 (1.4) | 1.2 (1.3) |
| | OI media (SD) | 1.4 (1.5) | 1.5 (1.5) | 1.4 (1.5) | 1.3 (1.5) | 1.4 (1.5) | 1.5 (1.5) | 1.4 (1.5) | 1.3 (1.5) | 1.3 (1.5) | 1.5 (1.5) | 1.2 (1.5) | 1.4 (1.5) | 1.3 (1.4) |

Tabla 20: Características descriptivas agrupadas por edad gestacional para la muestra de estudio de parámetros del nervio óptico.

2.2. Parámetros anatómicos de nervio óptico y características al nacimiento

2.2.1. Parámetros anatómicos y edad gestacional

2.2.1.1. Estadística descriptiva

Se estudió la media y distribución de todas las mediciones del nervio óptico en pacientes prematuros y niños a término. Encontramos una excavación media en prematuros de 0,25 (0,14), y en niños a término de 0,26 (0,15), $p=0,74$. Al comparar a estos dos grupos observamos que existe diferencia estadística en el volumen del anillo, que es mayor en el grupo de prematuros 0,75 (0,35) frente a 0,56 (0,33) de los términos, $p<0,001$. No se ha encontrado diferencias estadísticas en el resto de parámetros, todas las $p>0,05$. Todos los resultados se muestran en la tabla 21.

Si bien se encontró que el diámetro horizontal y vertical de la papila de los prematuros es mayor que la de los a término ($p=0,04$ y $p=0,05$ respectivamente), no encontramos diferencias estadísticas en la ratio del diámetro vertical/horizontal entre grupos ($p=0,89$), siendo de 1,14 (DS 0,11) para los prematuros y de 1,14 (DS 0,09) para los a término.

Al comparar sólo entre prematuros, agrupados por semanas de edad gestacional, no encontramos diferencias entre ellos ($p=0,48$). Asimismo, realizamos la comparación entre prematuros menores de 28 semanas y mayores de 28 semanas de edad gestacional, sin obtener diferencias significativas en ningún parámetro anatómico (todas las $p>0,05$).

| | Área de Disco, mm ² | Área de copa, mm ² | Área de anillo, mm ² | Ratio C/D | Ratio C/D Vertical | Ratio C/D Horizontal | Volumen de Copa, mm ³ | Volumen de anillo, mm ³ | Diámetro Horizontal, mm | Diámetro Vertical, mm |
|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|--------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Edad gestacional (n ojos) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) | media (SD) |
| A término (52) | 2,67 (0,52) | 0,74 (0,51) | 1,92 (0,47) | 0,26 (0,15) | 0,49 (0,14) | 0,43 (0,14) | 0,12 (0,10) | 0,56 (0,34) | 1,72 (0,18) | 1,96 (0,20) |
| Prematuro (212) | 2,81 (0,48) | 0,75 (0,49) | 2,05 (0,46) | 0,25 (0,14) | 0,48 (0,15) | 0,49 (0,15) | 0,13 (0,13) | 0,75 (0,35) | 1,77 (0,18) | 2,03 (0,20) |
| p value | 0,09 | 0,92 | 0,08 | 0,73 | 0,6 | 0,82 | 0,57 | 0,001 | 0,04 | 0,05 |
| 24 semanas (8) | 2,66 (0,76) | 0,62 (0,49) | 2,03 (0,49) | 0,22 (0,15) | 0,44 (0,18) | 0,52 (0,11) | 0,11 (0,09) | 0,77 (0,12) | 1,7 (0,27) | 2,01 (0,26) |
| 25 semanas (16) | 2,86 (0,60) | 0,90 (0,64) | 1,96 (0,31) | 0,30 (0,14) | 0,53 (0,13) | 0,52 (0,11) | 0,20 (0,17) | 0,70 (0,19) | 1,78 (0,21) | 2,02 (0,20) |
| 26 semanas (20) | 2,68 (0,35) | 0,67 (0,57) | 2,02 (0,52) | 0,25 (0,19) | 0,46 (0,18) | 0,48 (0,19) | 0,08 (0,10) | 0,83 (0,34) | 1,74 (0,16) | 1,98 (0,17) |
| 27 semanas (22) | 2,72 (0,41) | 0,68 (0,38) | 2,04 (0,46) | 0,25 (0,13) | 0,48 (0,16) | 0,50 (0,18) | 0,12 (0,09) | 0,62 (0,25) | 1,76 (0,17) | 1,99 (0,17) |
| 28 semanas (22) | 2,96 (0,59) | 0,84 (0,54) | 2,12 (0,45) | 0,27 (0,14) | 0,50 (0,14) | 0,50 (0,14) | 0,16 (0,12) | 0,76 (0,42) | 1,85 (0,20) | 2,03 (0,21) |
| 29 semanas (40) | 2,80 (0,48) | 0,79 (0,43) | 2,03 (0,49) | 0,27 (0,14) | 0,49 (0,14) | 0,51 (0,14) | 0,15 (0,12) | 0,80 (0,54) | 1,78 (0,16) | 2,03 (0,18) |
| 30 semanas (24) | 3,00 (0,49) | 0,77 (0,48) | 2,23 (0,47) | 0,24 (0,14) | 0,46 (0,16) | 0,48 (0,14) | 0,13 (0,20) | 0,86 (0,34) | 1,83 (0,17) | 2,11 (0,19) |
| 31 semanas (32) | 2,74 (0,53) | 0,75 (0,50) | 1,99 (0,44) | 0,26 (0,14) | 0,49 (0,14) | 0,51 (0,14) | 0,12 (0,13) | 0,74 (0,28) | 1,77 (0,18) | 2,00 (0,24) |
| 32 semanas (12) | 2,55 (0,40) | 0,60 (0,50) | 1,95 (0,24) | 0,22 (0,16) | 0,43 (0,19) | 0,46 (0,18) | 0,10 (0,10) | 0,76 (0,22) | 1,66 (0,15) | 1,96 (0,15) |
| 33 semanas (8) | 2,94 (0,26) | 0,66 (0,61) | 2,28 (0,61) | 0,22 (0,20) | 0,44 (0,19) | 0,45 (0,21) | 0,05 (0,04) | 0,86 (0,28) | 1,75 (0,11) | 2,18 (0,16) |
| 34 semanas (8) | 2,81 (0,51) | 0,73 (0,25) | 2,07 (0,71) | 0,27 (0,15) | 0,48 (0,10) | 0,48 (0,11) | 0,20 (0,06) | 0,66 (0,20) | 1,83 (0,12) | 1,97 (0,26) |
| p value | 0,26 | 0,73 | 0,26 | 0,73 | 0,59 | 0,91 | 0,12 | 0,47 | 0,08 | 0,3 |

Tabla 21: Valores descriptivos de la muestra por semanas de edad gestacional.

2.2.1.2. Estadística inferencial

2.2.1.2.1. Análisis univariante

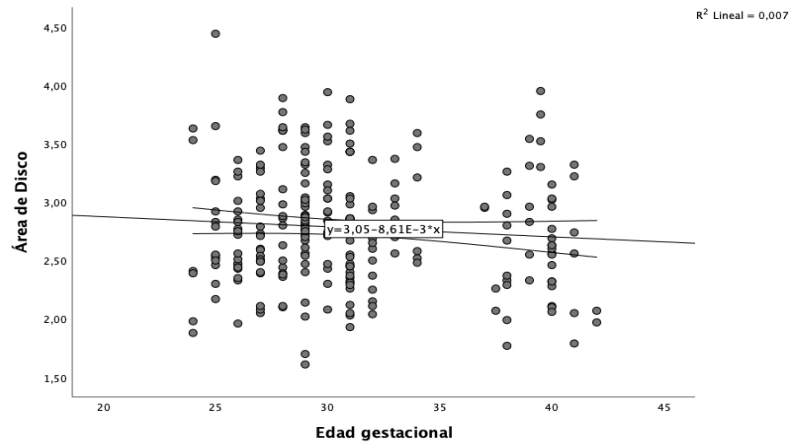
En cuanto a la estadística inferencial observamos la correlación existente entre edad gestacional y los diferentes parámetros anatómicos el nervio óptico

| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|--------|
| Área de Disco | -0,08 | 0,009 | p=0,19 |
| Área de Copa | -0,03 | 0,007 | p=0,55 |
| Área de anillo | -0,04 | 0,005 | p=0,45 |
| Ratio copa/disco | -0,02 | 0,002 | p=0,72 |
| Ratio Copa/disco vertical | -0,01 | 0,002 | p=0,79 |
| Ratio Copa/disco Horizontal | -0,05 | 0,002 | p=0,41 |
| Volumen de copa | -0,07 | 0,002 | p=0,24 |
| Volumen de anillo | -0,14 | 0,005 | p=0,02 |
| Diámetro Horizontal | -0,1 | 0,002 | p=0,10 |
| Diámetro vertical | -0,08 | 0,003 | p=0,20 |

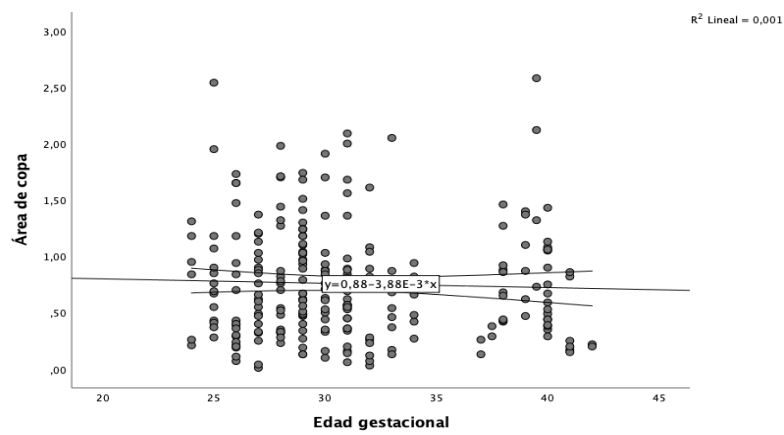
Tabla 22. Coeficientes de correlación entre los parámetros anatómicos y la edad gestacional para toda la muestra.

| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|--------|
| Área de Disco | 0,04 | 0,01 | p=0,56 |
| Área de Copa | -0,06 | 0,01 | p=0,35 |
| Área de anillo | 0,11 | 0,01 | p=0,10 |
| Ratio copa/disco | -0,08 | 0,004 | p=0,22 |
| Ratio Copa/disco vertical | -0,09 | 0,004 | p=0,18 |
| Ratio Copa/disco Horizontal | -0,07 | 0,004 | p=0,27 |
| Volumen de copa | -0,08 | 0,004 | p=0,25 |
| Volumen de anillo | 0,09 | 0,01 | p=0,16 |
| Diámetro Horizontal | 0,03 | 0,005 | p=0,63 |
| Diámetro vertical | 0,07 | 0,006 | p=0,29 |

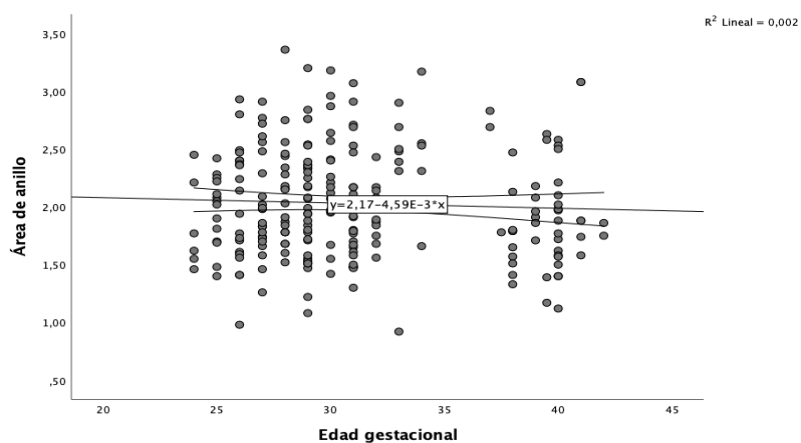
Tabla 23: Coeficientes de correlación entre los parámetros anatómicos y la edad gestacional para el grupo de prematuros.



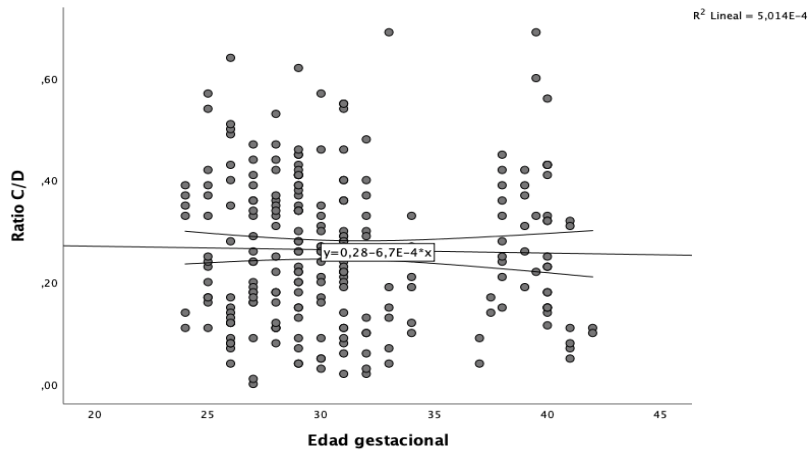
Gráfica 22: relación entre el área de disco y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



Gráfica 23: relación de área de copa y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.

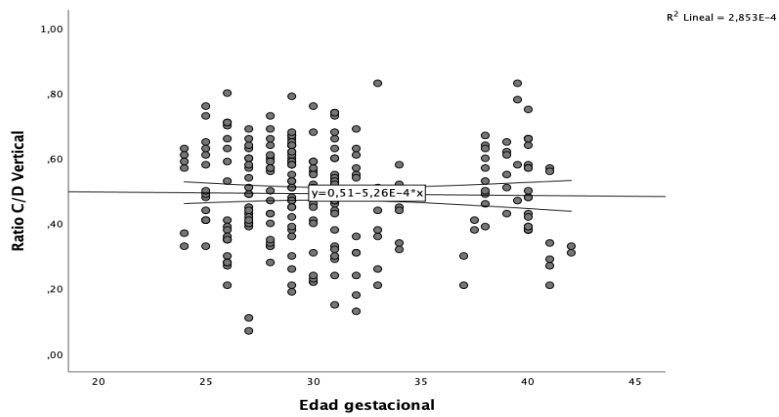


Gráfica 24: relación de área de anillo y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.

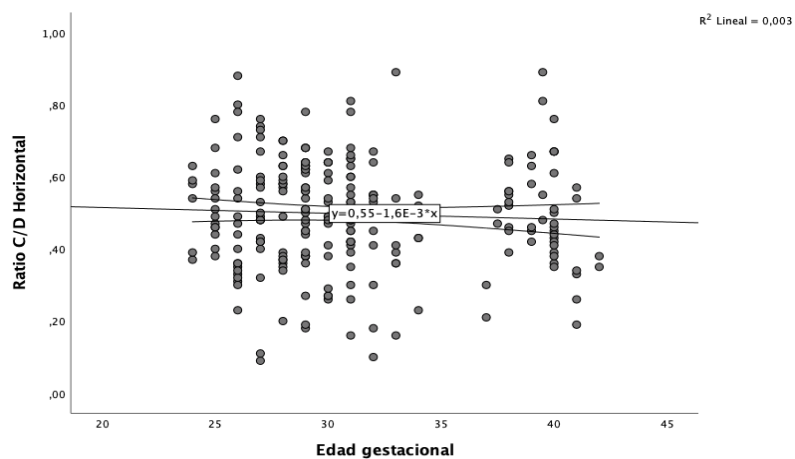


ζ

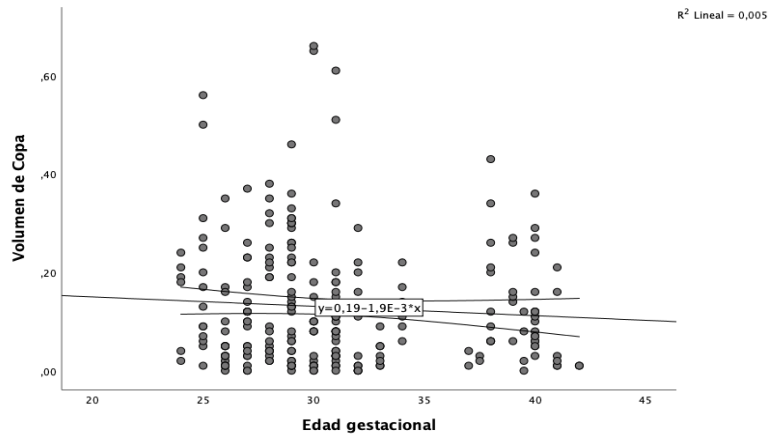
Gráfica 25: relación Ratio C/D y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



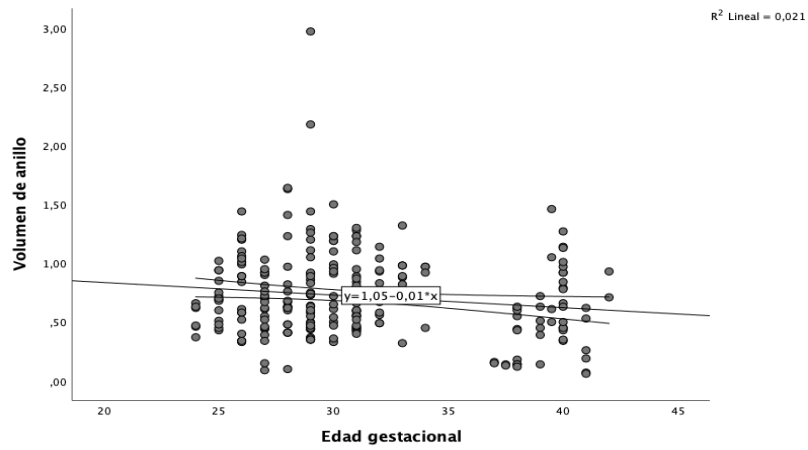
Gráfica 26: relación Ratio C/D vertical y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



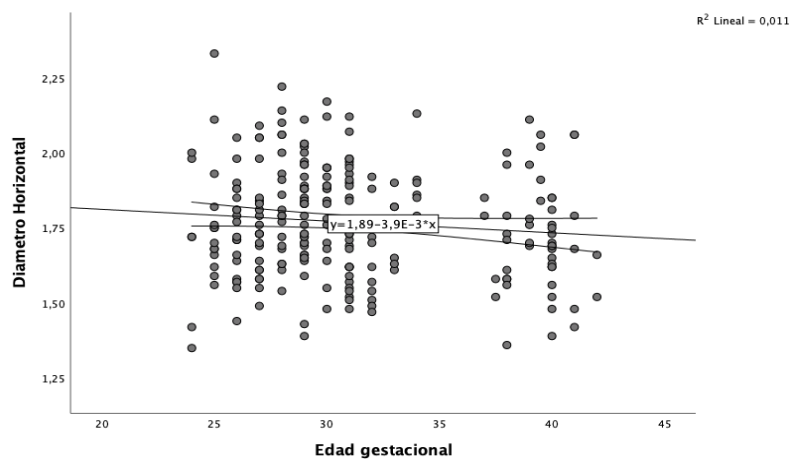
Gráfica 26: relación entre el Ratio C/D horizontal y la edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



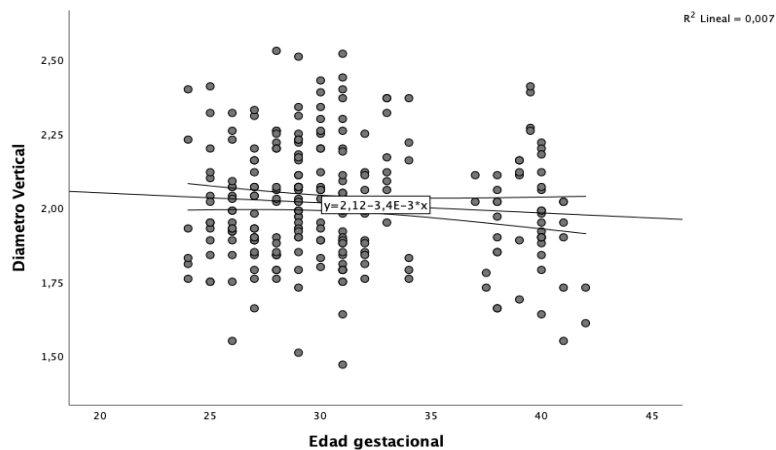
Gráfica 27: relación entre el volumen de copa y la edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



Gráfica 28: relación volumen de copa y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



Gráfica 29: relación diámetro horizontal y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.



Gráfica 30: relación diámetro vertical y edad gestacional. Se muestra la ecuación lineal de la relación entre estas variables.

2.2.1.2.2. Análisis multivariante

El análisis ajustado se muestra en la siguiente tabla. Observamos que se mantiene la diferencia en el volumen del anillo, encontrando una diferencia de -0,11 [0,08], $p < 0,04$, mientras que el diámetro horizontal muestra una diferencia de 0,02 [0,01], $p = 0,42$; entre los grupos de prematuros totales y los niños a término.

| Modelo de regresión multivariante de los parámetros anatómicos del nervio y edad gestacional para toda la muestra. | | | |
|--|---------------------------------------|----------------|--------|
| | Coefficiente de regresión (β) | Error Estándar | p |
| Área de Disco | 0,010 | 0,016 | p=0,51 |
| Área de copa | 0,001 | 0,01 | p=0,92 |
| Área de anillo | 0,010 | 0,015 | p=0,48 |
| Ratio C/D | -0,0005 | 0,004 | p=0,98 |
| Ratio C/D vertical | -0,0003 | 0,005 | p=0,94 |
| Ratio C/D horizontal | -0,0003 | 0,004 | p=0,91 |
| Volumen de copa | -0,001 | 0,005 | p=0,79 |
| Volumen de anillo | -0,11 | 0,08 | p=0,04 |
| Diámetro horizontal | -0,02 | 0,01 | p=0,42 |
| Diámetro vertical | -0,01 | 0,01 | p=0,23 |

Tabla 24. Variables de ajuste: Sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, pequeño para edad gestacional y edad gestacional en variable continua. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, No ROP, 24 semanas de edad gestacional. El coeficiente de variación por cambio por semana de gestación.

2.2.2. Relación de parámetros anatómicos del nervio óptico y el peso al nacer

2.2.2.1. Estadística descriptiva

| | | Área de Disco, mm ² | Área de copa, mm ² | Área de anillo, mm ² | Ratio C/D | Ratio C/D Vertical | Ratio C/D Horizontal | Volumen de Copa, mm ³ | Volumen de anillo, mm ³ | Diámetro Horizontal, mm | Diámetro Vertical, mm |
|-------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|--------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Pequeño para edad gestacional | NO (n=84) | 2,801 (0,50) | 0,75 (0,50) | 2,05 (0,45) | 0,26 (0,14) | 0,48 (0,15) | 0,49 (0,15) | 0,13 (0,13) | 0,76 (0,37) | 1,78 (0,18) | 2,03 (0,20) |
| | SI (n=22) | 2,78 (0,39) | 0,72 (0,42) | 2,06 (0,49) | 0,26 (0,14) | 0,48 (0,15) | 0,49 (0,15) | 0,14 (0,11) | 0,73 (0,29) | 1,78 (0,16) | 2,01 (0,17) |
| | p Value | 0,93 | 0,37 | 0,26 | 0,27 | 0,23 | 0,48 | 0,58 | 0,29 | 0,69 | 0,38 |
| Peso agrupado 1000 g (DS) | Menos (n=30) | 2,80 (0,48) | 0,79 (0,51) | 2,00 (0,42) | 0,27 (0,14) | 0,50 (0,14) | 0,50 (0,14) | 0,14 (0,12) | 0,72 (0,29) | 1,79 (0,18) | 2,00 (0,17) |
| | Más (n=76) | 2,80 (0,48) | 0,73 (0,47) | 2,08 (0,47) | 0,25 (0,14) | 0,48 (0,15) | 0,49 (0,15) | 0,13 (0,13) | 0,77 (0,37) | 1,78 (0,17) | 2,03 (0,20) |
| | p Value | 0,93 | 0,37 | 0,26 | 0,27 | 0,23 | 0,48 | 0,58 | 0,29 | 0,69 | 0,38 |
| Peso agrupado en prematuros | | | | | | | | | | | |
| Menos 750, media (DS) | n=17 | 2,66 (0,44) | 0,69 (0,36) | 1,97 (0,42) | 0,26 (0,12) | 0,49 (0,13) | 0,49 (0,13) | 0,13 (0,10) | 0,67 (0,29) | 1,74 (0,18) | 1,97 (0,17) |
| 751-1000 g, media (DS) | n=13 | 2,92 (0,55) | 0,95 (0,64) | 1,97 (0,43) | 0,31 (0,17) | 0,54 (0,16) | 0,54 (0,16) | 0,15 (0,15) | 0,72 (0,25) | 1,83 (0,20) | 2,03 (0,19) |
| 1001-1250 g, media (DS) | n=40 | 2,81 (0,51) | 0,73 (0,48) | 2,10 (0,48) | 0,25 (0,14) | 0,48 (0,16) | 0,49 (0,17) | 0,12 (0,11) | 0,76 (0,32) | 1,77 (0,18) | 2,05 (0,20) |
| 1251-1500 g, media (DS) | n=18 | 2,80 (0,43) | 0,65 (0,43) | 2,15 (0,46) | 0,23 (0,13) | 0,46 (0,14) | 0,47 (0,13) | 0,14 (0,17) | 0,87 (0,54) | 1,77 (0,14) | 2,02 (0,20) |
| Más de 1501 g, media (SD) | n=18 | 2,84 (0,52) | 0,83 (0,51) | 2,01 (0,46) | 0,28 (0,15) | 0,50 (0,17) | 0,52 (0,14) | 0,12 (0,14) | 0,78 (0,31) | 1,81 (0,17) | 2,02 (0,23) |
| p value | n=106 | 0,25 | 0,22 | 0,21 | 0,29 | 0,42 | 0,50 | 0,81 | 0,00 | 0,11 | 0,23 |

Tabla 25. Los resultados del estudio del peso al nacer se muestran en la tabla 3. No se halló correlación entre esta variable y los parámetros anatómicos (todas las $p > 0,05$), excepto en el volumen del anillo que es menor en los grupos de menor peso, $p < 0,001$. Tampoco encontramos diferencia entre el grupo de prematuros de bajo peso al nacer y el resto (todas las $p > 0,05$) ni en la estratificación en menores ni mayores de 1000 g (todas las $> 0,05$).

2.2.2.2. Estadística inferencial

La estadística inferencial de la relación entre parámetros anatómicos del nervio óptico y peso al nacer se muestra a continuación:

2.2.2.2.1. Análisis univariante

| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|--------|
| Área de Disco | -0,08 | 0,001 | p=0,16 |
| Área de Copa | -0,01 | 0,001 | p=0,82 |
| Área de anillo | -0,08 | 0,001 | p=0,20 |
| Ratio copa/disco | 0,004 | 0,0001 | p=0,95 |
| Ratio Copa/disco vertical | 0,01 | 0,0001 | p=0,86 |
| Ratio Copa/disco Horizontal | -0,02 | 0,0001 | p=0,65 |
| Volumen de copa | -0,04 | 0,0001 | p=0,46 |
| Volumen de anillo | -0,12 | 0,0001 | p=0,04 |
| Diámetro Horizontal | -0,11 | 0,0001 | p=0,06 |
| Diámetro vertical | -0,09 | 0,0001 | p=0,13 |

Tabla 26. Correlación entre los parámetros anatómicos del nervio óptico y el peso al nacer, para toda la muestra.

| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|--------|
| Área de Disco | 0,04 | 0,001 | p=0,53 |
| Área de Copa | -0,003 | 0,001 | p=0,96 |
| Área de anillo | 0,05 | 0,001 | p=0,45 |
| Ratio copa/disco | -0,02 | 0,001 | p=0,69 |
| Ratio Copa/disco vertical | -0,04 | 0,001 | p=0,50 |
| Ratio Copa/disco Horizontal | -0,004 | 0,001 | p=0,95 |
| Volumen de copa | -0,06 | 0,001 | p=0,40 |
| Volumen de anillo | 0,14 | 0,001 | p=0,04 |
| Diámetro Horizontal | 0,06 | 0,001 | p=0,40 |
| Diámetro vertical | 0,03 | 0,001 | p=0,65 |

Tabla 27. Correlación entre los parámetros anatómicos del nervio óptico y el peso al nacer sólo en pacientes prematuros.

2.2.2.2.2. Análisis multivariante

| Modelo de regresión multivariante de los parámetros anatómicos del nervio y peso al nacer para toda la muestra | | | |
|--|-------------------------------------|----------------|----------|
| | Coficiente de regresión (β) | Error Estándar | p |
| Área de Disco | 0,010 | 0,016 | $p=0,51$ |
| Área de copa | 0,001 | 0,01 | $p=0,92$ |
| Área de anillo | 0,010 | 0,015 | $p=0,48$ |
| Ratio C/D | -0,0005 | 0,004 | $p=0,98$ |
| Ratio C/D vertical | -0,0003 | 0,005 | $p=0,94$ |
| Ratio C/D horizontal | -0,0003 | 0,004 | $p=0,91$ |
| Volumen de copa | -0,001 | 0,005 | $p=0,79$ |
| Volumen de anillo | -0,11 | 0,08 | $p=0,04$ |
| Diámetro horizontal | -0,02 | 0,01 | $p=0,42$ |
| Diámetro vertical | -0,01 | 0,01 | $p=0,23$ |

Tabla 28. Variables de ajuste: Sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, edad gestacional y peso al nacer en variable continua. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, No ROP, 24 semanas de edad gestacional. El coeficiente de variación por cambio por semana de gestación.

2.3. Parámetros anatómicos del nervio óptico y variables de eventos adversos postnatales

2.3.1. Análisis de parámetros anatómicos y ROP

Los pacientes con antecedente de retinopatía de la prematuridad fueron 14 pacientes (14,4%). Fue clasificada como leve en 12 pacientes (12,3%) y severa en dos (2,1%). Solo se realizó fotocoagulación con láser en los casos de ROP severa.

No encontramos diferencias entre el subgrupo de niños con ROP en cualquier estadio, y los que no tuvieron ROP, todas las $p > 0,05$. En el caso de los niños con ROP tratada, encontramos que tenían un área de copa aumentada, $p=0,04$, una ratio C/D aumentada, $p=0,05$; y Ratio C/D vertical mayor, $p=0,05$. El volumen de copa también fue mayor, $p=0,07$. El análisis multivariante del tratamiento con ROP mostró que el área de copa fue de 0,37 [0,21], $p=0,08$; el Ratio C/D 0,10 [0,06], $p=0,10$; la ratio C/P vertical 0,08 [0,06], $p=0,19$; y el volumen de copa de 0,10 [0,05], $p=0,08$.

| Presencia de ROP | Área de Disco, mm ² | Área de copa, mm ² | Área de anillo, mm ² | Ratio C/D | Ratio C/D Vertical | Ratio C/D Horizontal | Volumen de Copa, mm ³ | Volumen de anillo, mm ³ | Diámetro Horizontal, mm | Diámetro Vertical, mm |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| NO ROP Media n=92 | 2,79 | 0,77 | 2,03 | 0,27 | 0,49 | 0,50 | 0,13 | 0,72 | 1,77 | 2,01 |
| DS | 0,50 | 0,49 | 0,47 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,13 | 0,37 | 0,18 | 0,20 |
| ROP en cualquier estadio, n=14 | 2,70 | 0,68 | 2,02 | 0,24 | 0,47 | 0,48 | 0,11 | 0,71 | 1,74 | 2,00 |
| DS | 0,53 | 0,50 | 0,37 | 0,14 | 0,14 | 0,15 | 0,11 | 0,30 | 0,22 | 0,21 |
| P Value | 0,37 | 0,41 | 0,86 | 0,41 | 0,48 | 0,57 | 0,47 | 0,53 | 0,87 | 0,34 |

Tabla 29. Diferencia de medias de los parámetros anatómicos del nervio óptico entre pacientes con Retinopatía del prematuro.

| Tratamiento de ROP | Área de Disco, mm ² | Área de copa, mm ² | Área de anillo, mm ² | Ratio C/D | Ratio C/D Vertical | Ratio C/D Horizontal | Volumen de Copa, mm ³ | Volumen de anillo, mm ³ | Diámetro Horizontal, mm | Diámetro Vertical, mm |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| NO Tratamiento Media n=104 | 2,80 | 0,75 | 2,06 | 0,26 | 0,48 | 0,50 | 0,13 | 0,77 | 1,78 | 2,02 |
| DS | 0,49 | 0,48 | 0,46 | 0,14 | 0,15 | 0,15 | 0,13 | 0,36 | 0,17 | 0,20 |
| Tratamiento láser, n=2 | 3,05 | 1,37 | 1,67 | 0,44 | 0,66 | 0,61 | 0,27 | 0,44 | 1,86 | 2,09 |
| DS | 0,75 | 0,56 | 0,22 | 0,08 | 0,06 | 0,11 | 0,12 | 0,08 | 0,35 | 0,14 |
| P value | 0,33 | 0,01 | 0,09 | 0,01 | 0,02 | 0,14 | 0,03 | 0,06 | 0,35 | 0,50 |

Tabla 30. Diferencia de medias de los parámetros anatómicos del nervio óptico entre pacientes con Retinopatía del prematuro que recibieron tratamiento.

2.3.2. Análisis de parámetros anatómicos y sepsis

La sepsis se presentó en 21 pacientes (19,8%). La cirugía neonatal estuvo presente en 19 pacientes (17,9%). La enterocolitis necrotizante grave, se presentó en dos pacientes (1,9%), mientras que la displasia broncopulmonar se presentó en 12 pacientes (11,4%). Los pacientes que presentaron shock con tratamiento vasoactivo fueron 6 (5,7%), mientras los que utilizaron corticoides posnatales también fueron 6 (5,7%).

El grupo que presentó sepsis muestra una reducción del área de anillo y volumen de anillo, ambas $p < 0,01$. En el análisis multivariante corregido encontramos que la variación del área del anillo es de regression coefficient [SE]: -0,18 [0,08], $p = 0,02$; mientras que el volumen presenta -0,17 [0,06], $p = 0,006$.

| | | Área de Disco | | Área de copa | | Área de anillo | | Ratio C/D | | Ratio C/D Vert | | Ratio C/D Hrz | | Vol. de Copa | | Vol. de anillo | | Diámetro Hrz | | Diámetro Vert | |
|----------------------------|------------|----------------|------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|-------|----------------|------|----------------|--------|----------------|------|----------------|--------|----------------|------|----------------|------|
| | | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p | m (DE) | p |
| ROP en cualquier estadio | No (n=88) | 2,82 (0,48) | 0,18 | 0,77 (0,48) | 0,13 | 2,06 (0,47) | 0,92 | 0,27 (0,14) | 0,11 | 0,49 (0,15) | 0,13 | 0,50 (0,15) | 0,1 | 0,14 (0,13) | 0,2 | 0,76 (0,36) | 0,8 | 1,79 (0,16) | 0,1 | 2,03 (0,19) | 0,57 |
| | SI (n=18) | 2,70 (0,50) | | 0,64 (0,47) | | 2,0 (0,35) | | 0,22 (0,13) | | 0,45 (0,15) | | 0,46 (0,16) | | 0,11 (0,10) | | 0,74 (0,33) | | 1,73 (0,20) | | 2,01 (0,19) | |
| ROP tratamiento | No (n=103) | 2,79 (0,48) | 0,28 | 0,74 (0,48) | 0,04 | 2,06 (0,46) | 0,27 | 0,26 (0,14) | 0,05 | 0,48 (0,15) | 0,05 | 0,49 (0,15) | 0,24 | 0,13 (0,13) | 0,07 | 0,76 (0,35) | 0,12 | 1,78 (0,17) | 0,53 | 2,02 (0,19) | 0,22 |
| | SI (n=3) | 3,01 (0,59) | | 1,16 (9,54) | | 1,85 (0,35) | | 0,38 (0,11) | | 0,61 (0,09) | | 0,57 (0,10) | | 0,23 (0,10) | | 0,54 (0,16) | | 1,82 (0,28) | | 2,12 (0,12) | |
| Sepsis | No (n=85) | 2,81 (0,49) | 0,52 | 0,72 (0,48) | 0,1 | 2,09 (0,46) | 0,01 | 0,24 (0,14) | 0,06 | 0,47 (0,15) | 0,17 | 0,48 (0,14) | 0,09 | 0,13 (0,13) | 0,69 | 0,79 (0,37) | 0,006 | 1,78 (0,17) | 0,61 | 2,03 (0,19) | 0,27 |
| | SI (n=21) | 2,75 (0,46) | | 0,85 (0,47) | | 1,90 (0,41) | | 0,29 (0,14) | | 0,51 (0,16) | | 0,52 (0,17) | | 0,12 (0,09) | | 0,62 (0,23) | | 1,76 (0,17) | | 1,99 (0,20) | |
| Enterocolitis necrotizante | No (n=104) | 2,79 (0,48) | 0,04 | 0,73 (0,47) | 0,003 | 2,06 (0,46) | <0,001 | 0,25 (0,14) | 0,01 | 0,48 (0,15) | 0,02 | 0,48 (0,15) | <0,001 | 0,13 (0,13) | 0,05 | 0,76 (0,35) | <0,001 | 1,77 (0,17) | 0,02 | 2,02 (0,19) | 0,54 |
| | SI (n=2) | 3,29 (0,48) | | 1,45 (0,48) | | 1,84 (0,05) | | 0,43 (0,08) | | 0,65 (0,07) | | 0,71 (0,02) | | 0,26 (0,15) | | 0,47 (0,05) | | 2,04 (0,18) | | 2,08 (0,14) | |
| Cirugía Neonatal | No (n=87) | 2,80 (0,49) | 0,88 | 0,72 (0,48) | 0,11 | 2,08 (0,46) | 0,05 | 0,24 (0,14) | 0,05 | 0,47 (0,15) | 0,03 | 0,48 (0,15) | 0,02 | 0,13 (0,13) | 0,54 | 0,78 (0,36) | 0,001 | 1,77 (0,17) | 0,51 | 2,02 (0,19) | 0,41 |
| | SI (n=19) | 2,70 (0,46) | | 0,86 (0,48) | | 1,92 (0,38) | | 0,29 (0,14) | | 0,53 (0,13) | | 0,54 (0,14) | | 0,14 (0,11) | | 0,61 (0,25) | | 1,79 (0,17) | | 2,00 (0,19) | |
| DBP | No (n=93) | 2,78 (0,48) | 0,21 | 0,71 (0,48) | 0,02 | 2,07 (0,47) | 0,23 | 0,25 (0,14) | 0,02 | 0,47 (0,15) | 0,02 | 0,48 (0,15) | 0,01 | 0,13 (0,13) | 0,41 | 0,77 (0,36) | 0,05 | 1,77 (0,17) | 0,25 | 2,01 (0,19) | 0,28 |
| | SI (n=13) | 2,91 (0,45) | | 0,95 (0,48) | | 1,95 (0,34) | | 0,31 (0,13) | | 0,55 (0,13) | | 0,56 (0,13) | | 0,15 (0,10) | | 0,63 (0,29) | | 1,81 (0,16) | | 2,06 (0,19) | |
| Uso de Corticoides | No (n=100) | 2,79 (0,48) | 0,29 | 0,73 (0,48) | 0,06 | 2,06 (0,46) | 0,37 | 0,25 (0,14) | 0,11 | 0,48 (0,15) | 0,1 | 0,48 (0,15) | 0,03 | 0,13 (0,13) | 0,51 | 0,76 (0,36) | 0,13 | 1,77 (0,17) | 0,33 | 2,01 (0,19) | 0,2 |
| | SI (n=6) | 2,94 (0,59) | | 0,99 (0,51) | | 1,94 (0,32) | | 0,32 (0,13) | | 0,55 (0,12) | | 0,58 (0,14) | | 0,15 (0,14) | | 0,60 (0,19) | | 1,82 (0,22) | | 2,09 (0,22) | |
| Shock | No (n=100) | 2,79 (0,48) | 0,75 | 0,73 (0,47) | 0,03 | 2,07 (0,45) | 0,06 | 0,25 (0,14) | 0,02 | 0,47 (0,15) | 0,02 | 0,48 (0,15) | 0 | 0,13 (0,13) | 0,55 | 0,76 (0,36) | 0,04 | 1,77 (0,17) | 0,37 | 2,02 (0,19) | 0,71 |
| | SI (n=6) | 2,84 (0,51) | | 1,03 (0,58) | | 1,81 (0,46) | | 0,35 (0,16) | | 0,58 (0,14) | | 0,62 (0,15) | | 0,15 (0,13) | | 0,55 (0,23) | | 1,82 (0,21) | | 2,00(0,18) | |
| Lesión cerebral grave | No (n=100) | 2,79 (0,48) | 0,14 | 0,72 (0,45) | <0,001 | 2,07 (0,46) | 0,03 | 0,25 (0,14) | 0,001 | 0,48 (0,15) | 0,03 | 0,49 (0,15) | 0,02 | 0,13 (0,12) | 0,07 | 0,78 (0,36) | 0,03 | 1,77 (0,17) | 0,04 | 2,02 (0,20) | 0,5 |
| | SI (n=6) | 2,96 (0,63) | | 1,08 (0,69) | | 1,88 (0,35) | | 0,34 (0,17) | | 0,57 (0,16) | | 0,58 (0,15) | | 0,18 (0,16) | | 0,61 (0,23) | | 1,85 (0,22) | | 2,05 (0,22) | |

Tabla 31. Medias de grosor de los diferentes parámetros anatómicos y los eventos adversos postnatales.

2.3.3. Análisis de parámetros anatómicos y enterocolitis necrotizante

los pacientes con enterocolitis necrotizante, presentaron el área de disco y el área de copa aumentada y un área de anillo disminuida, todas las $p < 0,05$. Además, las ratios C/D fueron mayores en los pacientes con enterocolitis, todas la $p < 0,01$. El volumen de la copa fue mayor, $p = 0,05$; mientras que el volumen del anillo fue menor, $p < 0,001$; así como el diámetro horizontal fue mayor, $p = 0,02$; mientras que no encontramos diferencia en el diámetro vertical, $p = 0,54$. En análisis multivariante corregido señaló que el área del disco presentó $-0,49 [0,25]$, $p = 0,05$; el área de copa $0,68 [0,24]$, $p = 0,007$; mientras que el ratio C/D $0,16 [0,07]$, $p = 0,05$; ratio C/D vertical de $0,15 [0,07]$, $p = 0,03$; ratio C/D horizontal $0,21 [0,07]$, $p = 0,004$; el volumen de copa $0,11 [0,06]$, $p = 0,07$; y el volumen del anillo $-0,29 [0,18]$, $p = 0,10$.

| Modelo de regresión multivariante de parámetros de disco y enterocolitis necrotizante | | | |
|---|--------------------------|----------------|-------------|
| | Coeficiente de regresión | Error Estándar | p |
| Área de disco | 0,70 | 0,26 | $p = 0,008$ |
| Área de Copa | 0,99 | 0,26 | $p < 0,001$ |
| Área de anillo | -0,29 | 0,25 | $p = 0,241$ |
| Ratio C/D | 0,25 | 0,08 | $p = 0,002$ |
| Ratio C/D vertical | 0,25 | 0,08 | $p = 0,003$ |
| Ratio C/D Horizontal | 0,31 | 0,08 | $p < 0,001$ |
| Volumen de Copa | 0,18 | 0,07 | $p = 0,013$ |
| Volumen de anillo | -0,32 | 0,20 | $p = 0,105$ |
| Diámetro horizontal | 0,33 | 0,09 | $p < 0,001$ |
| Diámetro vertical | 0,11 | 0,11 | $p = 0,309$ |

Tabla 32. Variables de ajuste: sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, edad gestacional y PEG. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, 24 semanas de edad gestacional y no PEG.

2.3.4. Análisis de parámetros anatómicos y cirugía neonatal

Los pacientes con cirugía neonatal, presentaron un área de anillo menor, $p=0,05$; la ratio C/D fue mayor, $p=0,04$; el volumen de anillo fue menor, $p<0,001$. En análisis multivariante, sólo el volumen del anillo mostro una variación de $-0,19 [0,06]$, $p=0,005$.

| Modelo de regresión multivariante de parámetros de disco y cirugía neonatal | | | |
|---|---------------------------|----------------|-----------|
| | Coefficiente de regresión | Error Estándar | p |
| Área de disco | 0,05 | 0,10 | $p=0,622$ |
| Área de Copa | 0,21 | 0,10 | $p=0,029$ |
| Área de anillo | -0,17 | 0,09 | $p=0,068$ |
| Ratio C/D | 0,07 | 0,03 | $p=0,014$ |
| Ratio C/D vertical | 0,08 | 0,03 | $p=0,006$ |
| Ratio C/D Horizontal | 0,09 | 0,03 | $p=0,003$ |
| Volumen de Copa | 0,02 | 0,03 | $p=0,361$ |
| Volumen de anillo | -0,20 | 0,07 | $p=0,004$ |
| Diámetro horizontal | 0,05 | 0,03 | $p=0,147$ |
| Diámetro vertical | -0,01 | 0,04 | $p=0,716$ |

Tabla 33. Variables de ajuste: sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, edad gestacional y PEG. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, 24 semanas de edad gestacional y no PEG.

2.3.5. Análisis de parámetros anatómicos y displasia broncopulmonar

Los pacientes con displasia broncopulmonar presentaron un área de copa mayor, $p=0,02$; la ratio C/D aumentado, $p=0,02$; la ratio vertical mayor, $p=0,02$; ratio C/D horizontal aumentado, $p<0,01$; y un volumen de anillo disminuido, $p=0,05$. El análisis multivariante corregido señaló que el área de la copa presentó $0,22 [0,11]$, $p=0,05$; mientras que la ratio C/D fue de $0,07 [0,03]$, $p=0,03$; ratio C/D vertical de $0,09 [0,03]$, $p=0,01$; ratio C/D horizontal $0,09 [0,03]$, $p=0,005$; el volumen de copa $0,01 [0,03]$, $p=0,64$; y el volumen del anillo $-0,22 [0,08]$, $p=0,009$.

| Modelo de regresión multivariante de parámetro de disco y displasia broncopulmonar | | | |
|--|---------------------------|----------------|---------|
| | Coefficiente de regresión | Error Estándar | p |
| Área de disco | 0,15 | 0,11 | p=0,197 |
| Área de Copa | 0,25 | 0,11 | p=0,027 |
| Área d anillo | -0,10 | 0,11 | p=0,366 |
| Ratio C/D | 0,08 | 0,03 | p=0,025 |
| Ratio C/D vertical | 0,09 | 0,04 | p=0,012 |
| Ratio C/D Horizontal | 0,10 | 0,03 | p=0,007 |
| Volumen de Copa | 0,01 | 0,03 | p=0,666 |
| Volumen de anillo | -0,14 | 0,09 | p=0,111 |
| Diámetro horizontal | 0,05 | 0,04 | p=0,264 |
| Diámetro vertical | 0,07 | 0,05 | p=0,164 |

Tabla 34. Variables de ajuste: sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, edad gestacional y PEG. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, 24 semanas de edad gestacional y no PEG.

2.3.6. Análisis de parámetros anatómicos y uso de corticoides

Los pacientes que usaron corticoides presentaron una ratio C/D horizontal mayor, p=0,03; pero este valor no mantuvo significancia en el análisis multivariante.

| Modelo de regresión multivariante de parámetro de disco y Uso de corticoides postnatales | | | |
|--|---------------------------|----------------|---------|
| | Coefficiente de regresión | Error Estándar | p |
| Área de disco | 0,23 | 0,15 | p=0,128 |
| Área de Copa | 0,38 | 0,15 | p=0,012 |
| Área de anillo | -0,14 | 0,14 | p=0,316 |
| Ratio C/D | 0,10 | 0,05 | p=0,026 |
| Ratio C/D vertical | 0,12 | 0,05 | p=0,016 |
| Ratio C/D Horizontal | 0,15 | 0,05 | p=0,002 |
| Volumen de Copa | 0,04 | 0,04 | p=0,285 |
| Volumen de anillo | -0,16 | 0,11 | p=0,151 |
| Diámetro horizontal | 0,10 | 0,05 | p=0,068 |
| Diámetro vertical | 0,08 | 0,06 | p=0,174 |

Tabla 35. Variables de ajuste: sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, edad gestacional y PEG. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, 24 semanas de edad gestacional y no PEG.

2.3.7. Análisis de parámetros anatómicos y shock

Los pacientes que presentaron shock, mostraron únicamente un área de copa mayor, $p=0,03$; la ratio C/D mayor, $p=0,02$; la ratio C/D horizontal mayor, $p=0,002$; la ratio c/D vertical mayor, $p=0,02$; y un volumen de anillo menor, $p=0,04$. En análisis multivariante corregido señaló que el área de la copa presentó 0,28 [0,14], $P=0,06$; mientras que la ratio C/D fue de 0,09 [0,04], $p=0,04$; ratio C/D vertical de 0,09 [0,04], $p=0,03$; ratio C/D horizontal 0,13 [0,04], $p=0,003$; el volumen del anillo -0,21 [0,10], $p=0,04$.

| Modelo de regresión multivariante de parámetro de disco y shock con tratamiento vasopresor | | | |
|--|---------------------------|----------------|-----------|
| | Coefficiente de regresión | Error Estándar | p |
| Área de disco | 0,08 | 0,15 | $p=0,57$ |
| Área de Copa | 0,31 | 0,15 | $p=0,036$ |
| Área de anillo | -0,22 | 0,14 | $p=0,107$ |
| Ratio C/D | 0,10 | 0,04 | $p=0,025$ |
| Ratio C/D vertical | 0,10 | 0,05 | $p=0,026$ |
| Ratio C/D Horizontal | 0,14 | 0,04 | $p=0,002$ |
| Volumen de Copa | 0,02 | 0,04 | $p=0,612$ |
| Volumen de anillo | -0,21 | 0,11 | $p=0,054$ |
| Diámetro horizontal | 0,06 | 0,05 | $p=0,264$ |
| Diámetro vertical | 0,00 | 0,06 | $p=0,937$ |

Tabla 36: Variables de ajuste: sexo, edad al momento del examen, equivalente esférico, edad gestacional y PEG. Intercepto: 4,8 años, hombre, -5,5 dioptrías, 24 semanas de edad gestacional y no PEG.

2.3.8. Análisis de parámetros anatómicos y lesión cerebral

Al estudiar la variable lesión cerebral, comparamos el subgrupo de lesión cerebral grave con el resto de pacientes, y encontramos que estos niños presentan un área de copa mayor, $p<0,001$; un área de anillo menor, $p=0,03$; la ratio C/D mayor, $p=0,001$; Ratio C/D vertical mayor, $p=0,03$; Ratio C/D horizontal mayor, $p=0,02$; así como un menor volumen del anillo, $p=0,03$. Además, presentaron un diámetro horizontal mayor respecto al diámetro vertical. (Tabla 31)

Al realizar el análisis multivalente ajustado, encontramos una mayor área de excavación en el grupo de prematuros con lesión cerebral grave de 0,36 [0,11], $p < 0,01$. El área de anillo presentó una variación de -0,18 [0,10], $p = 0,10$; mientras que la ratio C/D fue mayor en el grupo de lesión cerebral grave en 0,08 [0,03], $p = 0,02$. El volumen del anillo fue menor en este grupo en 0,19 [0,08], $p = 0,02$.

Al analizar de forma estratificada la edad gestacional a las 28 semanas, y compararlas con todos los efectos adversos postnatales, solo encontramos que en el grupo de niños con lesión cerebral se mantienen las diferencias en el área de copa y anillo neuroretiniano. (Tabla 37)

| Parámetros anatómicos de la cabeza del nervio óptico | Menores de 28 semanas de EG | | | Mayores de 28 semanas de EG | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------------|------------|
| | Otros grados n=35 | Lesión cerebral grave n=9 | p value | Otros grados n=35 n=58 | Lesión cerebral grave n=9 n=4 | p value |
| Área de Disco (DS) | 2,75 (0,46) | 2,97 (0,61) | $p = 0,08$ | 2,8 (0,48) | 2,93 (0,47) | $p = 0,44$ |
| Área de copa (DS) | 0,65 (0,42) | 1,13 (0,67) | $p = 0,01$ | 0,75 (0,47) | 0,68 (0,54) | $p = 0,67$ |
| Área de anillo (DS) | 2,09 (0,45) | 1,85 (0,34) | $p = 0,03$ | 2,06 (0,48) | 2,24 (0,36) | $p = 0,29$ |
| Ratio C/D (DS) | 0,23 (0,13) | 0,36 (0,16) | $p = 0,001$ | 0,26 (0,15) | 0,22 (0,16) | $p = 0,42$ |
| Ratio C/D Vertical (DS) | 0,46 (0,15) | 0,59 (0,14) | $p = 0,002$ | 0,48 (0,16) | 0,45 (0,17) | $p = 0,51$ |
| Ratio C/D Horizontal (DS) | 0,47 (0,16) | 0,58 (0,13) | $p = 0,009$ | 0,49 (0,15) | 0,5 (0,19) | $p = 0,83$ |
| Volumen de Copa (DS) | 0,12 (0,1) | 0,19 (0,16) | $p = 0,07$ | 0,14 (0,14) | 0,11 (0,10) | $p = 0,53$ |
| Volumen de anillo (DS) | 0,76 (0,34) | 0,61 (0,23) | $p = 0,03$ | 0,78 (0,38) | 0,66 (0,23) | $p = 0,37$ |
| Diámetro Horizontal (DS) | 1,76 (0,17) | 1,85 (0,23) | $p = 0,06$ | 1,77 (0,17) | 1,85 (0,14) | $p = 0,29$ |
| Diámetro Vertical (DS) | 2 (0,19) | 2,05 (0,19) | $p = 0,28$ | 2,03 (0,2) | 2,1 (0,25) | $p = 0,36$ |

Tabla 37. Análisis de lesión cerebral agrupada por 28 semanas de edad gestacional. Observamos que existen diferencias en los parámetros anatómicos en el grupo de prematuros menores de 28 semanas con lesión cerebral, mientras que en el grupo de prematuros mayores de 28 semanas con lesión cerebral no hay diferencias significativas en los parámetros del nervio óptico.

CAPITULO 3: ANÁLISIS DE SIMETRÍA INTEROCULAR

3.1. Estudio de simetría interocular macular

La simetría solo se estudió en el grupo de prematuros. Encontramos que los valores de correlación intraclase y de la diferencia interocular fueron altos.

Los resultados del análisis de correlación intraclase entre los ojos derecho e izquierdo para todo el grupo de prematuros y por intervalo de dos semanas de edad gestacional se muestran en la tabla 37.

Para todo el grupo de muy prematuros, los coeficientes de correlación intraclase fueron todos superiores a 0,7 ($p < 0,01$). Cuando el análisis se realizó en intervalos de dos semanas de edad gestacional, los coeficientes de correlación fueron superiores a 0,6 para los niños nacidos a las 32 semanas o antes.

| Correlación intraclase macular de ojo derecho y ojo izquierdo | | | |
|---|-----------------------------|----------------|-------------|
| | Coefficiente de correlación | Error Estándar | p |
| Mínimo foveal | 0.8 | 0.05 | $p < 0,001$ |
| Volumen foveal | 0,9 | 0,0 | $p < 0,001$ |
| A1 | 0.8 | 0.04 | $p < 0,001$ |
| A2 | 0.7 | 0.07 | $p < 0,001$ |
| A3 | 0.7 | 0.06 | $p < 0,001$ |
| A4 | 0.7 | 0.05 | $p < 0,001$ |
| A5 | 0.9 | 0.03 | $p < 0,001$ |
| A6 | 0.7 | 0.05 | $p < 0,001$ |
| A7 | 0.9 | 0.04 | $p < 0,001$ |
| A8 | 0.8 | 0.05 | $p < 0,001$ |
| A9 | 0.9 | 0.04 | $p < 0,001$ |

Tabla 38: Coeficientes de correlación intraclase entre ojo derecho y ojo izquierdo. Análisis de simetría macular.

| Diferencia algebraica absoluta entre ojo derecho y ojo izquierdo (Análisis macular) | | | | |
|--|-------|------------------------|------|---------|
| | Media | Desviación estándar | P95 | p |
| Mínimo foveal | 16.3 | 16.6 | 46.2 | p=0,216 |
| Volumen foveal | 0.10 | 0.09 | 0,29 | p=0,615 |
| A1 | 8.3 | 9.1 | 31.3 | p=0,099 |
| A2 | 8.3 | 8.4 | 24.6 | p=0,807 |
| A3 | 6.6 | 6.2 | 20.6 | p=0,114 |
| A4 | 7.0 | 7.7 | 21.0 | p=0,552 |
| A5 | 4.3 | 4.7 | 16.3 | p=0,01 |
| A6 | 6.4 | 7.5 | 19.6 | p=0,327 |
| A7 | 4.1 | 3.7 | 11.0 | p=0,511 |
| A8 | 5.7 | 4.8 | 16.0 | p=0,264 |
| A9 | 4.6 | 4.3 | 14.0 | p=0,169 |

Tabla 39. Diferencia algebraica entre ojo derecho y ojo izquierdo.

| Edad gestacional | | Dif mínimo Foveal, μm | Dif Volumen, mm^3 | Dif A1, μm | Dif A2, μm | Dif A3, μm | Dif A4, μm | Dif A5, μm | Dif A6, μm | Dif A7, μm | Dif A8, μm | Dif A9, μm |
|----------------------|------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 24 s (n=4) | Media | 12,25 | 0,06 | 4,25 | 4,00 | 8,00 | 6,00 | 10,75 | 5,00 | 3,50 | 2,75 | 5,00 |
| | (DS) | 9,29 | 0,03 | 3,20 | 4,08 | 8,29 | 4,83 | 12,15 | 4,90 | 5,69 | 1,50 | 3,27 |
| 25 s (n=8) | Media | 18,13 | 0,10 | 8,25 | 6,38 | 7,13 | 10,00 | 5,00 | 7,50 | 3,63 | 4,13 | 5,38 |
| | (DS) | 11,66 | 0,08 | 6,27 | 6,16 | 5,14 | 9,71 | 4,14 | 6,02 | 2,45 | 3,83 | 4,37 |
| 26 s (n=11) | Media | 16,55 | 0,10 | 8,36 | 10,45 | 5,09 | 5,18 | 2,82 | 7,00 | 4,64 | 5,55 | 2,73 |
| | (DS) | 11,69 | 0,08 | 5,71 | 8,77 | 3,42 | 5,27 | 1,99 | 6,45 | 3,80 | 4,61 | 1,90 |
| 27 s (n=10) | Media | 18,20 | 0,11 | 6,60 | 8,00 | 7,50 | 4,30 | 4,60 | 2,90 | 4,30 | 7,30 | 4,80 |
| | (DS) | 13,92 | 0,09 | 6,22 | 10,60 | 7,04 | 3,68 | 5,95 | 4,77 | 4,83 | 4,99 | 3,85 |
| 28 s (n=12) | Media | 21,25 | 0,12 | 9,67 | 12,58 | 8,25 | 8,75 | 5,33 | 8,75 | 4,42 | 7,00 | 5,25 |
| | (DS) | 21,40 | 0,10 | 10,88 | 11,82 | 7,26 | 9,62 | 5,40 | 11,65 | 3,40 | 7,12 | 5,69 |
| 29 s (n=20) | Media | 16,40 | 0,08 | 7,60 | 7,50 | 6,45 | 6,25 | 4,00 | 5,15 | 3,70 | 6,55 | 3,70 |
| | (DS) | 21,34 | 0,07 | 9,97 | 7,23 | 5,55 | 7,17 | 3,73 | 4,93 | 2,52 | 5,42 | 3,92 |
| 30 s (n=13) | Media | 12,28 | 0,10 | 8,00 | 6,08 | 7,00 | 8,77 | 3,69 | 6,08 | 5,38 | 4,92 | 5,54 |
| | (DS) | 10,83 | 0,12 | 9,47 | 3,12 | 8,27 | 11,53 | 3,15 | 4,79 | 5,55 | 4,46 | 6,53 |
| 31 s (n=14) | Media | 19,50 | 0,10 | 13,00 | 7,50 | 6,29 | 9,29 | 2,71 | 8,07 | 3,79 | 7,36 | 6,36 |
| | (DS) | 17,28 | 0,08 | 12,45 | 5,85 | 5,92 | 7,11 | 2,16 | 6,34 | 3,12 | 5,09 | 4,89 |
| 32 s (n=6) | Media | 6,83 | 0,12 | 3,83 | 16,17 | 3,33 | 4,17 | 3,50 | 3,67 | 3,33 | 3,17 | 3,33 |
| | (DS) | 5,27 | 0,11 | 1,83 | 15,42 | 2,25 | 4,40 | 3,21 | 4,46 | 3,98 | 2,64 | 3,27 |
| 33 s (n=4) | Media | 4,50 | 0,15 | 2,75 | 4,75 | 2,50 | 1,75 | 4,25 | 3,25 | 1,25 | 3,50 | 3,75 |
| | (DS) | 3,87 | 0,22 | 0,96 | 4,43 | 1,29 | 1,71 | 3,30 | 1,71 | 0,96 | 1,29 | 1,50 |
| 34 s (n=4) | Media | 24,75 | 0,18 | 15,00 | 5,75 | 12,25 | 8,00 | 8,50 | 14,75 | 6,50 | 4,00 | 3,50 |
| | (DS) | 34,07 | 0,18 | 15,51 | 6,95 | 9,95 | 8,91 | 8,96 | 22,20 | 5,07 | 0,82 | 2,38 |
| Diferencia de medias | Valor de P | 0,41 | 0,99 | 0,30 | 0,54 | 0,65 | 0,50 | 0,84 | 0,26 | 0,66 | 0,42 | 0,69 |

Tabla 40: Distribución de la diferencia de medias entre ojo derecho e izquierdo de los diferentes grosores maculares agrupados por semanas de edad gestacional.

La mayor diferencia interocular se encontró en la zona central, que está representada por el mínimo foveal y A1. Hubo menos diferencia interocular en los anillos interior y exterior. Para estudiar la influencia de SE sobre la simetría ocular, se calculó la diferencia absoluta interocular en SE (Tabla 4). La diferencia absoluta media fue 0,35 D (DE 0,49) y el valor máximo fue 2,76 D. Sólo nueve pacientes (8%) tenían más de 1 D de diferencia absoluta.

| Diferencia absoluta de grosor interocular | | | Volumen macular, mm3 | Fóvea | | Anillo interno: área parafoveal | | | | | Anillo externo: área parafoveal | | | |
|---|--------|-----|----------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|--|
| | | | | Mínimo foveal, μm | A1, μm | A2, μm | A3, μm | A4, μm | A5, μm | A6, μm | A7, μm | A8, μm | A9, μm | |
| 24-25 s | (n=12) | p95 | 0,6 | 36.1 | 18.5 | 18 | 19.3 | 25.3 | 23.5 | 17.6 | 11.3 | 12.6 | 12.5 | |
| 26-27 s | (n=21) | p95 | 0,3 | 47.3 | 17.9 | 34.2 | 23.9 | 15.7 | 18 | 18.7 | 15.8 | 16 | 13.3 | |
| 28-30 s | (n=45) | p95 | 0,2 | 61.9 | 34.8 | 24.7 | 23.1 | 29.7 | 14.6 | 23.5 | 10.4 | 19.8 | 17.1 | |
| 31-32 s | (n=20) | p95 | 0,3 | 62.8 | 48.5 | 43.8 | 19.9 | 21 | 7.95 | 21.8 | 11 | 16.9 | 18.6 | |
| 33-34 s | (n=8) | p95 | 0,4 | 60 | 30.2 | 15.2 | 22.2 | 18.5 | 18.2 | 40.2 | 10.8 | 5 | 6.5 | |

Tabla 41. Distribución de la diferencia interocular macular por cada dos semanas de edad gestacional y agrupadas en zonas del análisis macular.

| Diferencia absoluta interocular y diferencia absoluta de equivalente esférico POR GRUPOS | | Volumen foveal, mm3 | Fóvea | | Anillo interno: área parafoveal | | | | | Anillo externo: área parafoveal | | | |
|--|---------------|---------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|--|
| | | | Mínimo foveal, μm | A1, μm | A2, μm | A3, μm | A4, μm | A5, μm | A6, μm | A7, μm | A8, μm | A9, μm | |
| Grupo <0.5 D n= 89 | m (DS) p95 | 0,90(0,08) 0,26 | 17.2 (17.4) 56.0 | 8.7 (9.7) 34.0 | 8.0 (8.3) 24.5 | 5.7 (4.9) 19.5 | 6.5 (6.6) 21.0 | 3.9 (4.4) 13.5 | 6.2 (6.5) 19.5 | 3.7 (3.1) 11.0 | 5.8 (4.9) 16.5 | 4.5 (4.1) 14.0 | |
| Grupo \geq 0.5 D n= 17 | m (DS) p95 | 0,13 (0,14) 0,42 | 11.5 (11.0) 35.0 | 6.4 (5.5) 17.0 | 10.1 (8.9) 30.0 | 11.2 (9.5) 27.0 | 9.1 (11.9) 40.2 | 6.7 (5.6) 19.6 | 7.2 (11.6) 40.2 | 6.2 (5.6) 19.0 | 5.1 (4.6) 16.0 | 4.8 (5.6) 20.2 | |
| Comparación de medias | p valor | p=0.02 | p=0.19 | p=0.35 | p=0.35 | p<0,001 | p=0.21 | p=0,03 | p=0.62 | p=0,01 | p=0.60 | p=0.77 | |

Tabla 42: Estratificamos la muestra en dos grupos, uno con una diferencia absoluta de <0.5 D y otro con una diferencia absoluta de \geq 0.5 D. Se encontraron cambios en la diferencia absoluta para A3, A5 y A7, con mayor asimetría identificada en el grupo, con una diferencia absoluta \geq 0,5 D.

| Diferencia absoluta interocular y diferencia absoluta de equivalente esférico MODELO DE REGRESION | | Volumen foveal, mm3 | Fóvea | | Anillo interno: área parafoveal | | | | | Anillo externo: área parafoveal | | | |
|---|--------------|---------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|--|
| | | | Mínimo foveal, μm | A1, μm | A2, μm | A3, μm | A4, μm | A5, μm | A6, μm | A7, μm | A8, μm | A9, μm | |
| Cambio de diferencia de equivalente esférico por cambio en dioptría de diferencia de equivalente esférico | Intersección | 0,19 | 65.5 | 21.5 | 17.8 | 8.9 | 20.4 | 9.1 | 10.5 | 5.6 | 13.5 | 0.4 | |
| | Estimado | 0,01 (0,01) | -3.59 (3.26) | -2.1 (1.79) | 2.9 (1.6) | 2.5 (1.2) | 0.1 (2.2) | 0.5 (0.9) | -0.56 (1.51) | 0.8 (0.7) | -0.58 (0.98) | -0.69 (0.88) | |
| | p | p=0,21 | p=0.27 | p=0.23 | p=0.79 | * | p=0.89 | p=0.56 | p=0.70 | p=0.29 | p=0.55 | p=0.43 | |

Tabla 43: Análisis ajustado por covariables. Edad cronológica, diferencia absoluta de equivalente esférico, sexo, edad gestacional. Los cambios interoculares según la diferencia absoluta en SE solo se confirmaron en A3.

3.2. Estudio de simetría interocular en el nervio óptico

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características de los ojos derecho e izquierdo. En cuanto al análisis por sexo no encontramos diferencias entre ambos grupos y la diferencia absoluta interocular para cada parámetro (todas la $p > 0,05$). En el caso de la edad cronológica tampoco encontramos diferencia. (todos los valores de $p > 0,05$)

En la tabla 2 se muestra la distribución de los valores medios por ojo de los diferentes parámetros anatómicos. Los CCIs para las mediciones de grosor de la simetría interocular, para el área de disco, área de copa, volumen de copa y diámetro horizontal, fueron altos (CCIs ≥ 0.6), y fueron medios (CCIs > 0.4 y < 0.6) para el resto de parámetros, excepto la ratio C/D horizontal que fue de 0.34.

| | Ojo derecho | Ojo Izquierdo | Diferencia interocular (OD – OI) | | Diferencia Absoluta interocular | |
|------------------------------------|-------------|---------------|----------------------------------|----------|---------------------------------|-------------|
| | media (DE) | media (DE) | media (DE) | p value | p95 | ICC (DE) |
| Área de disco, mm ² | 2.80 (0.44) | 2.79 (0.52) | 0,27 (0,27) | $p=0,76$ | 0,74 | 0,7 (0,06) |
| Área de Copa, mm ² | 0.74 (0.46) | 0.74 (0.51) | 0,29 (0,32) | $p=0,58$ | 0,92 | 0,62 (0,07) |
| Área de anillo | 2.05 (0.44) | 2.06 (0.47) | 0,34 (0,37) | $p=0,78$ | 1,33 | 0,41 (0,08) |
| Ratio C/D | 0.26 (0.13) | 0.25 (0.15) | 0,09 (0,11) | $p=0,34$ | 0,25 | 0,52 (0,08) |
| Ratio C/D vertical | 0.48 (0.15) | 0.48 (0.16) | 0,10 (0,11) | $p=0,39$ | 0,25 | 0,57 (0,08) |
| Ratio C/D Horizontal | 0.49 (0.15) | 0.48 (0.15) | 0,12 (0,13) | $p=0,41$ | 0,44 | 0,34 (0,09) |
| Volumen de Copa, mm ³ | 0.13 (0.12) | 0.13 (0.13) | 0,05 (0,05) | $p=0,44$ | 0,17 | 0,86 (0,05) |
| Volumen de anillo, mm ³ | 0.75 (0.31) | 0.75 (0.39) | 0,21 (0,28) | $p=0,81$ | 0,8 | 0,53 (0,07) |
| Diámetro horizontal, mm | 1.78 (0.16) | 1.76 (0.18) | 0,10 (0,09) | $p=0,13$ | 0,27 | 0,72 (0,06) |
| Diámetro vertical, mm | 2.01 (0.17) | 2.03 (0.21) | 0,14 (0,12) | $p=0,24$ | 0,41 | 0,55 (0,07) |

Tabla 44: medias de los grosores de parámetros de nervio óptico por ojos. Además, mostramos la diferencia absoluta interocular y P95. En la derecha se muestran los Coeficientes de correlación intraclase (ICC) para los diferentes parámetros anatómicos del nervio óptico.

| Diferencia interocular distribuida por grupos de Equivalente esférico | | | | | | | |
|---|------------------------|--------------|------------------------|--------------|-------------------------|--------------|---------|
| Diferencia interocular | -5.5 to -1 D (n= 5) | | -1 to +2 D (n= 155) | | +2 to +5.5 D (n= 52) | | P value |
| | Media (DS) | P5 P95 | Media (DS) | P5 P95 | Media (DS) | P5 P95 | |
| Área de disco, mm ² | 0,16 (0,11) | 0,09 0,29 | 0,28 (0,29) | 0,01 0,95 | 0,24 (0,19) | 0,01 0,63 | 0,40 |
| Área de Copa, mm ² | 0,26 (0,18) | 0,06 0,40 | 0,28 (0,31) | 0,01 0,93 | 0,31 (0,35) | 0,01 1,45 | 0,32 |
| Área d anillo, mm ² | 0,33 (0,16) | 0,23 0,52 | 0,33 (0,38) | 0,01 1,35 | 0,38 (0,33) | 0,02 1,50 | 0,18 |
| Ratio C/D | 0,08 (0,08) | 0,00 0,17 | 0,09 (0,10) | 0,00 0,25 | 0,11 (0,11) | 0,00 0,52 | 0,11 |
| Ratio C/D vertical | 0,07 (0,07) | 0,00 0,15 | 0,09 (0,11) | 0,00 0,25 | 0,12 (0,10) | 0,00 0,48 | 0,05 |
| Ratio C/D Horizontal | 0,10 (0,07) | 0,02 0,16 | 0,11 (0,13) | 0,00 0,48 | 0,14 (0,09) | 0,00 0,40 | 0,01 |
| Volumen de Copa, mm ³ | 0,15 (0,13) | 0,01 0,27 | 0,04 (0,04) | 0,00 0,13 | 0,04 (0,05) | 0,00 0,23 | 0,06 |
| Volumen de anillo, mm ³ | 0,20 (0,28) | 0,00 0,53 | 0,19 (0,29) | 0,00 0,81 | 0,25 (0,24) | 0,00 0,81 | 0,14 |
| Diámetro horizontal, mm | 0,14 (0,04) | 0,09 0,17 | 0,10 (0,09) | 0,00 0,28 | 0,09 (0,06) | 0,00 0,24 | 0,23 |
| Diámetro vertical, mm | 0,16 (0,06) | 0,10 0,22 | 0,14 (0,12) | 0,00 0,42 | 0,15 (0,12) | 0,01 0,42 | 0,78 |

Tabla 45: valores de diferencia interocular distribuidos por grupos de equivalentes.

| Diferencia interocular de parámetros de nervio óptico por semana de edad gestacional | | | | | | | | | | | |
|--|------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|------------------|---------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|
| Edad gestacional | | Dif de área de disco, mm ² | Dif de área de copa, mm ² | Dif de área de anillo, mm ² | Dif de ratio C/D | Dif de ratio C/D vertical | Dif de ratio C/D horizontal | Dif de volumen de copa, mm ³ | Dif de volumen de anillo, mm ³ | Dif diámetro horizontal, mm | Dif diámetro vertical, mm |
| 24 s (n=4) | Media (DS) | 0,07 | 0,08 | 0,14 | 0,03 | 0,04 | 0,03 | 0,03 | 0,07 | 0,03 | 0,10 |
| | | 0,04 | 0,05 | 0,07 | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,07 | 0,03 | 0,05 |
| 25 s (n=8) | Media (DS) | 0,35 | 0,21 | 0,22 | 0,05 | 0,05 | 0,06 | 0,05 | 0,08 | 0,09 | 0,15 |
| | | 0,26 | 0,21 | 0,22 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,07 | 0,07 | 0,08 |
| 26 s (n=11) | Media (DS) | 0,23 | 0,31 | 0,47 | 0,11 | 0,12 | 0,14 | 0,03 | 0,24 | 0,16 | 0,12 |
| | | 0,17 | 0,41 | 0,56 | 0,16 | 0,14 | 0,16 | 0,02 | 0,25 | 0,16 | 0,08 |
| 27 s (n=10) | Media (DS) | 0,29 | 0,26 | 0,30 | 0,08 | 0,07 | 0,10 | 0,08 | 0,27 | 0,14 | 0,10 |
| | | 0,20 | 0,15 | 0,19 | 0,06 | 0,05 | 0,13 | 0,09 | 0,30 | 0,12 | 0,08 |
| 28 s (n=12) | Media (DS) | 0,23 | 0,17 | 0,28 | 0,06 | 0,06 | 0,07 | 0,04 | 0,24 | 0,07 | 0,08 |
| | | 0,29 | 0,11 | 0,32 | 0,03 | 0,04 | 0,07 | 0,03 | 0,25 | 0,04 | 0,18 |
| 29 s (n=20) | Media (DS) | 0,26 | 0,31 | 0,32 | 0,10 | 0,11 | 0,13 | 0,05 | 0,29 | 0,10 | 0,15 |
| | | 0,30 | 0,33 | 0,34 | 0,12 | 0,12 | 0,10 | 0,05 | 0,48 | 0,08 | 0,11 |
| 30 s (n=13) | Media (DS) | 0,39 | 0,31 | 0,36 | 0,10 | 0,07 | 0,12 | 0,06 | 0,13 | 0,12 | 0,21 |
| | | 0,41 | 0,30 | 0,24 | 0,08 | 0,06 | 0,10 | 0,07 | 0,14 | 0,07 | 0,14 |
| 31 s (n=14) | Media (DS) | 0,18 | 0,33 | 0,36 | 0,11 | 0,12 | 0,14 | 0,05 | 0,19 | 0,07 | 0,13 |
| | | 0,18 | 0,37 | 0,36 | 0,13 | 0,14 | 0,14 | 0,05 | 0,18 | 0,06 | 0,13 |
| 32 s (n=6) | Media (DS) | 0,28 | 0,23 | 0,23 | 0,08 | 0,10 | 0,18 | 0,03 | 0,12 | 0,07 | 0,18 |
| | | 0,15 | 0,25 | 0,08 | 0,05 | 0,06 | 0,20 | 0,03 | 0,06 | 0,06 | 0,10 |
| 33 s (n=4) | Media (DS) | 0,34 | 0,71 | 0,65 | 0,23 | 0,24 | 0,24 | 0,05 | 0,33 | 0,07 | 0,23 |
| | | 0,27 | 0,82 | 0,90 | 0,28 | 0,26 | 0,33 | 0,03 | 0,45 | 0,06 | 0,17 |
| 34 s (n=4) | Media (DS) | 0,38 | 0,26 | 0,51 | 0,11 | 0,13 | 0,14 | 0,08 | 0,17 | 0,12 | 0,20 |
| | | 0,49 | 0,11 | 0,67 | 0,07 | 0,08 | 0,12 | 0,02 | 0,24 | 0,08 | 0,16 |
| Diferencia de medias | Valor de P | 0,26 | 0,47 | 0,75 | 0,27 | 0,20 | 0,38 | 0,41 | 0,62 | 0,26 | 0,03 |

Tabla 46: Distribución de la diferencia interocular de los parámetros de nervio óptico por edad gestacional.

| Diferencia absoluta de grosor interocular | | Dif de área de disco, mm ² | Dif de área de copa, mm ² | Dif de área de anillo, mm ² | Dif de ratio C/D | Dif de ratio C/D vertical | Dif de ratio C/D horizontal | Dif de volumen de copa, mm ³ | Dif de volumen de anillo, mm ³ | Dif diámetro horizontal, mm | Dif diámetro vertical, mm |
|---|-----|---------------------------------------|--------------------------------------|--|------------------|---------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|
| 24-25 s (n=12) | p95 | 0,70 | 0,50 | 0,68 | 0,10 | 19,3 | 0,12 | 0,09 | 0,22 | 0,20 | 0,25 |
| 26-27 s (n=21) | p95 | 0,62 | 1,35 | 1,82 | 0,51 | 0,10 | 0,56 | 0,26 | 0,86 | 0,52 | 0,27 |
| 28-30 s (n=45) | p95 | 1,23 | 0,96 | 1,14 | 0,26 | 0,24 | 0,25 | 0,17 | 0,80 | 0,27 | 0,52 |
| 31-32 s (n=20) | p95 | 0,61 | 1,38 | 1,31 | 0,48 | 0,54 | 0,53 | 0,17 | 0,69 | 0,21 | 0,38 |
| 33-34 s (n=8) | p95 | 0,90 | 1,20 | 1,70 | 0,60 | 0,60 | 0,70 | 0,95 | 0,95 | 0,20 | 0,40 |

Tabla 47: Distribución de la diferencia interocular de nervio óptico por cada dos semanas de edad gestacional.

| Diferencia absoluta interocular y diferencia absoluta de equivalente esférico POR GRUPOS | | Dif de área de disco, mm ² | Dif de área de copa, mm ² | Dif de área de anillo, mm ² | Dif de ratio C/D | Dif de ratio C/D vertical | Dif de ratio C/D horizontal | Dif de volumen de copa, mm ³ | Dif de volumen de anillo, mm ³ | Dif diámetro horizontal, mm | Dif diámetro vertical, mm | |
|--|-------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|------------------|---------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------------|---------------------------|------|
| Grupo <0.5 D n= 87 | media | 0,28 | 0,27 | 0,32 | 0,08 | 0,09 | 0,10 | 0,05 | 0,19 | 0,10 | 0,14 | |
| | DS | 0,28 | 0,32 | 0,36 | 0,10 | 0,11 | 0,12 | 0,04 | 0,29 | 0,09 | 0,13 | |
| | p95 | 0,73 | 0,89 | 1,06 | 0,20 | 0,20 | 0,25 | 0,12 | 0,82 | 0,28 | 0,40 | |
| Grupo ≥ 0.5 D n= 19 | media | 0,22 | 0,35 | 0,44 | 0,13 | 0,14 | 0,19 | 0,07 | 0,29 | 0,08 | 0,14 | |
| | DS | 0,24 | 0,34 | 0,42 | 0,13 | 0,12 | 0,16 | 0,08 | 0,25 | 0,07 | 0,09 | |
| | p95 | 0,40 | 0,80 | 1,52 | 0,49 | 0,40 | 0,50 | 0,25 | 0,75 | 0,20 | 0,40 | |
| Comparación de medias | | p valor | 0,52 | 0,18 | 0,10 | 0,07 | 0,01 | 0,02 | 0,67 | 0,03 | 0,24 | 0,76 |

Tabla 48. Estratificamos la muestra en dos grupos, uno con una diferencia absoluta de <0.5 D y otro con una diferencia absoluta de > 0.5 D. Se encontraron cambios en la diferencia absoluta para el Ratio C/D, ratio C/D vertical y Ratio C/D horizontal, así como diferencia del volumen de anillo A3, A5 y A7, con mayor asimetría identificada en el grupo, con una diferencia absoluta < 0,5 D.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Esta discusión se ha estructurado en tres partes:

En primer lugar, se discuten los resultados obtenidos del análisis de la mácula y su relación con las características al nacimiento, comparando con los datos publicados previamente.

En segundo lugar, se analizan los resultados obtenidos del estudio de los parámetros del nervio óptico y la relación encontrada con las características al nacimiento y los eventos adversos postnatales.

Por último, se discute los hallazgos sobre simetría interocular a nivel macular y de nervio óptico.

1. Discusión sobre el estudio de grosor macular

1.1. Grosor macular y características de la muestra

1.1.1. Edad cronológica

Las características demográficas de los pacientes incluidos en este estudio son similares a otros estudios publicados. La edad está comprendida entre 4,6 a 8,4 años de edad y la procedencia predominante fue caucásica, como en el resto de estudios.

| Autor | Tipo de OCT | Año | Participantes | Edad |
|---------------------------|---------------------|------|---------------|--------------------|
| do Lago ¹⁰⁵ | Stratus OCT | 2005 | 13 | 1-4 meses |
| Recchia ¹⁰⁶ | Stratus OCT | 2007 | 12 | 8-38 años |
| Ecsedy ⁶² | Stratus OCT | 2007 | 30 | 7.13 años |
| Hammer ¹⁰⁷ | Fourier domain OCT | 2008 | 5 | 14-26 años |
| Maldonado ⁶⁴ | Spectral domain OCT | 2011 | 31 | 24 meses a 31 años |
| Akerblom I ¹⁰⁸ | Stratus OCT | 2011 | 65 | 5-16 años |
| Vinekar ⁸ | Spectral domain OCT | 2011 | 53 | 26-34 años |
| Vajzovic ¹⁰⁹ | Spectral domain OCT | 2012 | 22 | 20 to 37 años |
| Wang ¹¹⁰ | Spectral domain OCT | 2012 | 26 | 5-18 años |
| Tariq ¹⁴ | Spectral domain OCT | 2012 | 18 | < 32 años |
| Villegas ⁹ | Spectral domain OCT | 2014 | 44 | 2-18 años |
| Gursoy ¹¹¹ | Spectral domain OCT | 2015 | 72 | <37 semanas |
| Fieß ¹¹² | Spectral domain OCT | 2017 | 173 | 4-10 años |
| Molnar ¹¹³ | Spectral domain OCT | 2018 | 58 | 6-15 años |
| Nuestro estudio | Spectral domain OCT | 2020 | 106 | 4-9 años |

Tabla 49: Lista de estudios sobre grosor macular y edad de los participantes

Los estudios de Fieß¹¹² y Molnar¹¹³ también utilizan muestras con un edad similar a nuestro estudio. La colaboración en las pruebas suele estar condicionada por la edad, por

esa razón, no suele incluirse a niños más pequeños. Se cree que el cambio en la anatomía macular permanece hasta la edad adulta, como lo demuestra Balasubramanian ¹¹⁴, quien estudia una muestra proveniente de la cohorte EPICURE, con una edad media de 19 años. Por el contrario, Maldonado y col ⁶⁴ comentan que la capa del epitelio pigmentario de la retina es más fina en niños menores de 10 años con respecto a los mayores de 15 años, lo que sugiere que podría existir un cambio entre el grupo de edad de niños y los adultos. Nosotros no encontramos variación macular por grupos de edad cronológica, probablemente por el rango de edad tan estrecho. Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que la mácula no varía en grosor en los años cronológicos estudiados. Es necesario más estudios para establecer la evolución cronológica de esta estructura.

1.1.2. Sexo

En cuanto al sexo, no encontramos diferencias significativas en el grosor macular, en concordancia con la mayoría de estudios. A diferencia de nosotros, Al-Haddad comenta que los niños tienen mayor grosor macular¹¹⁵, pero no aporta justificación para tal hallazgo. Sin embargo, este hecho se podría deber a que la prematuridad es más frecuente en niños¹¹⁶, y la muestra de este autor tenía un 62% hombres. Molnar ¹¹³ encontró mayor grosor macular en los varones, por lo que este autor señala una corrección de los datos por sexo, pero no menciona a qué atribuiría esta diferencia. El resto de estudios y el nuestro, no encuentran diferencias entre varones y mujeres.

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que los niños y niñas presentan un grosor macular similar.

1.1.3. Etnia

En cuanto a la etnia, la mayoría de los pacientes eran caucásicos, por lo que la comparación con otros grupos no era fiable. Si bien está descrito en el estudio de Maldonado ⁶⁴ y Tong¹⁸ un ligero adelgazamiento en los parámetros maculares de los pacientes de etnia africana, estos autores manejaron una muestra insuficiente como para hablar de diferencias estadísticamente significativas. Similar limitación encontramos en nuestro análisis.

1.1.4. Grosor macular y agudeza visual

Analizamos el grosor de las diferentes áreas maculares y los valores de AV y no encontramos una relación clara. También se estudió la correlación entre las semanas de edad gestacional y la AV y no se encontraron relaciones. Sin embargo, al comparar prematuros con niños a término, sí que encontramos diferencia en cuanto a la agudeza visual. Esto vendría justificado por la relación entre la agudeza visual y la edad cronológica, ya que los pacientes a término son ligeramente mayores que los prematuros, y en consecuencia su respuesta al test de visión fue mejor.

La relación de la agudeza visual y la anatomía macular en prematuros no es del todo clara. Si bien entendemos que la agudeza visual es un parámetro medible de salud visual, la medición en sí, y sobre todo en niños, tiene aspectos variables que se deberían considerar. La colaboración es fundamental, y muchas veces depende de la edad del paciente y también de la maduración visual. Es por esta razón que, atribuir la variación de la agudeza visual a la variación del grosor macular no es del todo fiable. Existen estudios que encuentran relación entre estos parámetros y otros que no.

Algunos estudios que abordan el grosor macular y la agudeza visual, están realizados en paciente con ROP ^{9,106,107}. Estos estudios, con muestra más pequeña, concluyen que la ROP es un factor de engrosamiento macular sin consecuencia en agudeza visual. La mayor muestra la aporta Villegas ⁹ con 44 pacientes, que informa que los pacientes con ROP tiene mayor presencia de miopía y menor agudeza visual final, sin aclarar las razones.

Otros estudios intentaron relacionar la agudeza visual a la inmadurez propia de la prematuridad ^{62,108,112,113}. Estos autores reportan un mayor engrosamiento macular a pesar de la presencia o no de ROP, por lo que concluyen que la inmadurez juega un papel importante. Los trabajos de Fieb ¹¹² y Molnar ¹¹³ reportan menor agudeza visual en los pacientes que tienen prematuridad. Ellos atribuyen la menor agudeza visual a la disminución de la capa de células ganglionares. En estos estudios, si analizamos la edad gestacional y su relación con el cambio en la agudeza visual, observamos que el cambio es de 0,0007 en escala decimal de agudeza visual por semana de edad gestacional. Teniendo en cuenta que el rango de variación es de 24 a 42 semanas, el cambio en agudeza visual no sería clínicamente relevante, aunque sí estadísticamente significativo.

Si realizamos el mismo análisis con edad cronológica, observamos que el cambio es de 0,02 en escala decimal por año de vida. Si tenemos en cuenta que la diferencia de medias entre los grupos de prematuros y término es menor de 1 línea de visión, podemos asumir que la edad tiene influencia en la agudeza visual final.

Esto puede explicar, que, en el grupo de prematuros, que tenía una muestra más uniforme de edad cronológica y más variabilidad en edad gestacional, no se encontrara diferencia en agudeza visual por cambio en edad gestacional.

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que los niños prematuros no presentan relación de la agudeza visual y el grosor macular, y que existen diferencias de visión entre niños menores y niños mayores.

1.2. Grosor Macular y variables perinatales

1.2.1. Grosor macular y retinopatía del prematuro

Cuando analizamos la presencia de ROP, encontramos que los pacientes con este antecedente presentaban la mácula más engrosada ($p < 0,001$ para todas las áreas excepto volumen macular). Sin embargo, al profundizar en el análisis de estos resultados y ajustarlos con la edad gestacional, PEG, EE, vemos que la influencia de ROP se diluye dentro de los prematuros distribuidos por edad gestacional. Esto nos hace suponer que este efecto podría deberse a una colinealidad. A pesar de esto, muchos estudios^{8,9,14,108,110,111} afirman que los pacientes con ROP presentan una mácula más engrosada. Sin embargo, no aclaran como nosotros, si esto se podría deber a la inmadurez propia de la edad gestacional o no.

Akerblom¹⁰⁸ estudió a los niños con ROP y también encontró que la edad gestacional era el único factor de riesgo significativo para una mácula central más gruesa. Sin embargo, otros autores informaron que los pacientes con ROP tenían una fovea más gruesa, una zona avascular más pequeña en la fovea^{105,112,113,117-119}.

En el caso de los pacientes tratados con láser no encontramos diferencias en los parámetros maculares, aunque se necesitan más estudios para aclarar esta relación ya que en nuestra muestra el número de niños tratados era muy pequeño.

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que los niños prematuros que presentaron ROP no presentan mayor grosor macular.

1.2.2. Grosor macular y edad gestacional

Encontramos que el centro macular (A1 y mínimo foveal) es más grueso en el grupo de prematuros comparado con los niños a término. El anillo interno (A2-A5) era más delgado entre los prematuros comparados con los términos, mientras que el anillo externo (A6-A9) era más grueso en prematuros en comparación con término. Estos resultados indican la forma particular de la mácula en los prematuros y la persistencia del remodelado macular hasta la edad escolar, siendo la edad gestacional el parámetro que se relaciona con estos cambios tal y como mostramos en las gráficas elaboradas con las medias de las diferentes áreas. Estos hallazgos van de la mano con estudios previos^{112,113,120}.

Si estudiamos únicamente a los prematuros, encontramos que el grosor central aumenta conforme disminuye la edad gestacional, sin embargo, no cambia el nivel del anillo interno o del anillo externo. Estos resultados son similares a la literatura^{6,13,62,112,113,117,119,121}.

Estudios previos sobre la mácula en prematuros señalan que el grado de diferencia depende de la maduración que tiene el niño al momento del nacimiento. Molnar¹¹³ reportó que la mácula varía por cada semana en el grupo de prematuros menores de 27 semanas de edad gestacional con un deceso de 3.94 μm por semana de edad estacional.

Esta autora ajustó por ROP y sexo, pero no utilizó el equivalente esférico para corregir los resultados. Wang¹¹⁹ destaca una variación media de 14.3 micras de grosor central en los menores de 28 semanas comparados con los mayores de 28 semanas. A la hora de exponer resultados de mediciones maculares algunos autores consideran que todos estos datos se deben corregir por longitud axial o por equivalente esférico, lo cual le da mayor validez a las mediciones^{66,114}. Sin embargo, como no hay consenso acerca de cuál es la mejor característica de ajuste, nosotros decidimos hacerlo por equivalente esférico.

El ajuste es importante debido a que el tamaño del globo ocular puede variar el grosor de las diferentes estructuras. Por ello, aunque la longitud axial sea un buen marcador para saber si el ojo es largo o no, existen algunas variantes que pueden modificar las mediciones, como la presencia de cristalinios globulosos o cámaras estrechas. Por eso

creemos que el equivalente esférico abarca mejor todas las características anatómicas para poder corregir indirectamente el tamaño del ojo y poder hacer una medición más ajustada a la hora de medir los grosores.

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que los niños prematuros tienen una estructura macular distinta en comparación con los niños a término. Además, entre prematuros, conforme disminuyes las semanas de edad gestacional también presentan aumento únicamente en el área central, representada por A1 y mínimo foveal.

1.2.3. Grosor macular y peso al nacer

Si bien se encontró relación estadística entre el peso y los grosores maculares, al hacer un análisis corregido con EG, se puede evidenciar colinealidad entre estas variables. Por esta razón, decidimos utilizar el ser pequeño para edad gestacional, para añadir la influencia del peso en el modelo de regresión. Esta variable por sí sola, no presenta relación con ningún área de grosor macular.

Al igual que nuestro estudio, Tariq¹²¹ también reportó mayor grosor foveal conforme el peso al nacer era decreciente. Sin embargo, el bajo peso corporal se convirtió en no significativo después de ajustar por edad gestacional. En una cohorte de niños de 6 años, Wang⁶⁶ no encontró asociación entre peso al nacer y grosor macular. Akerblom¹³ tampoco encontró influencia del peso al nacer en los parámetros maculares.

En nuestro análisis, nosotros agrupamos por cada 250 gramos e intentamos buscar tendencias. Se evidenció una variación por grupos similar a la edad gestacional, siendo la colinealidad responsable de este resultado.

Por estas afirmaciones es que en nuestro estudio nos ha parecido importante incluir el EE como variable de ajuste en las mediciones.

2. *Discusión sobre el estudio de nervio óptico*

2.1. *Parámetros anatómicos del nervio óptico y características al nacimiento*

2.1.1. *Edad gestacional*

Múltiples estudios han analizado la edad gestacional y su influencia en la morfología del nervio óptico con distintos métodos. La mayoría de estudios fueron descritos usando

fotografías de fondo de ojo^{48,125,140-145} y HRT III ^{146,147}, e incluso muestras de neonatos post mortem ⁴⁶. Hellstrom¹⁴¹ analizó niños de edad similar a nuestra muestra y encontró que no había diferencias significativas entre grupos. Sin embargo en otro estudio del mismo autor señala¹⁴⁸, que en niños prematuros de menos de 29 semanas, los discos ópticos son más pequeños, con menor anillo neuroretiniano. Wikstrand¹⁴⁰ concluyó que los prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional presentan un área de anillo y disco más pequeña. Mientras que Alshaarawi ¹⁴³ estudió a 32 niños prematuros menores de 33 semanas, entre 8 y 16 años, y los comparó con niños a término, encontrando un aumento de la profundidad de la excavación en el grupo de prematuros. Ruberto ¹⁴⁹ utilizó una OCT stratus y encontró una disminución del área del anillo, a pesar de que la muestra estaba compuesta solo por 14 niños prematuros de entre 28 y 35 semanas. Este autor encontró menor volumen del anillo y mayor excavación en el grupo pretérmino. Akerblom ¹³⁸, encontró que el área del anillo era más pequeña en prematuros comparados con término y solo una tendencia de área de disco más pequeña.

A diferencia de estos autores nosotros no hemos encontrado tales diferencias. Únicamente hemos encontrado mayor volumen del anillo en el grupo de prematuros. Cabe recordar que el desarrollo del nervio óptico empieza en la etapa inicial del embarazo y que depende de la capa de células ganglionares. Ésta aumenta rápidamente en este periodo, para luego presentar una apoptosis programada que es compensada por las células gliales ⁴⁴. Algunos autores han reportado que el 50 % del crecimiento se completa hacia las 20 semanas de gestación y el 75 % al momento del nacimiento ^{45,46}. El resto se completaría hacia los 3 años ^{47,48}. Nosotros pensamos que este hecho es crucial para explicar la diferencia encontrada en el volumen de anillo neuroretiniano, ya que una apoptosis deficiente al momento del nacimiento prematuro, causaría un volumen del anillo final mayor tal y como encontramos en nuestro análisis.

En cuanto a la forma de la papila, Hackl ⁴⁷ al igual que Kuruvilla ¹⁴⁶ señalan la forma ovoidea vertical, con un ratio Vertical/horizontal (V/H) de 1,28 y 1,20 respectivamente. Por otro lado, Rimmer ⁴⁶ reporta un diámetro de 1,18 y Da silva de 1,34 ¹⁴². Nosotros encontramos una ratio V/H de 1,14 en ambos grupos, sugiriendo que tanto prematuros como a término presentan la misma forma del disco óptico. Si bien varios autores ^{47,146,150}

afirman que la forma vertical ovoidea se pierde con el crecimiento, nosotros no encontramos diferencia entre grupos de edad.

Está descrito que el momento del daño influye para el resultado morfológico del nervio óptico, ya que si la agresión es temprana puede ocasionar nervios ópticos pequeños (hipoplasia del nervio óptico), mientras que si las lesiones ocurren después de las 28 semanas de gestación pueden producir discos ópticos de tamaño normal con copas grandes como resultado de la reducción en la cantidad de axones ⁴⁵. Nosotros encontramos que los niños menores de 28 semanas con lesión cerebral, presentaban excavación aumentada con disminución del área y volumen del anillo. Sin embargo, si la lesión cerebral grave se producía después de las 28 semanas, estos cambios no se mantenían.

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que la edad gestacional y el volumen del anillo se relacionan de forma inversa, probablemente debido a una interrupción en el desarrollo propia del nacimiento prematuro.

2.1.2. Peso al nacer

A diferencia de otros autores ^{47,70,75}, no encontramos correlación con el peso al nacer. Estos autores afirman que existe una correlación inversa con el peso y la excavación papilar, mientras que Wikstrand¹⁴⁰ afirma que a menor ganancia de peso, mayor excavación papilar. Por su parte Alshaarawi ¹⁴³ y Ruberto ¹⁴⁷ analizaron el peso al nacer, encontrando una reducción del disco óptico con el incremento del peso al nacer y la edad gestacional. Hellström ¹⁴⁰ también encontró una reducción del área de anillo con incremento del peso al nacer. Esta correlación negativa entre el peso y el tamaño del disco óptico contrasta con los hallazgos de Raffa ¹⁵¹, que describieron una correlación positiva entre el área de disco y el peso al nacer.

Samarawickrama ¹⁵² utilizó OCT para estudiar los parámetros del nervio óptico en una cohorte de niños. Encontró una ratio copa/disco aumentado conforme los pacientes presentan menor peso al nacer. Sin embargo, al hacer el subanálisis en niños menores de 33 semanas, esta diferencia no se mantuvo. La posible explicación a estas diferencias se podría encontrar en la diferencia en edad gestacional entre las diferentes muestras, debido a que no eran homogéneas y no todos incluyeron a niños menores de 32 semanas

de edad gestacional. Si bien Pueyo ¹⁵³ comenta que el bajo peso al nacer se asocia a tener menor grosor de capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares, que indirectamente se traduciría en una menor anillo neuroretiniano, nosotros no hemos encontrado diferencia en el grupo de prematuros PEG.

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten decir que el peso al nacer no presenta relación con los parámetros anatómicos del nervio óptico.

2.1.3. Eventos adversos postnatales

En nuestro estudio, los niños pretérmino que tuvieron estos eventos adversos asociaron mayor excavación a costa de menor anillo neuroretiniano. Solo la sepsis no se asocia a mayor excavación, aunque sí a menor área de anillo.

Si bien otros estudios han reportado que la infección y eventos hipóxicos pueden producir alteración de la capa de fibras nerviosas ¹⁵³, no hemos encontrado estudios que relacionen las características anatómicas del nervio óptico y los eventos adversos postnatales.

Para entender cómo se relacionan los eventos adversos postnatales y el daño en el nervio óptico, debemos tener presente que el NO está considerado como parte del SNC. Los eventos adversos postnatales se consideran agresores también de las CG de la retina y de la CFNRp que conforman el NO. Es por eso, que pueden ejercer su efecto directamente sobre el NO. Además, hay que recordar que el NO también puede presentar lesiones por degeneración transináptica como parte de las lesiones del SNC. Es conocido que los niños prematuros están predispuestos a alteraciones neurológicas debido a la inmadurez del cerebro. Los riesgos son inversamente proporcionales a la madurez al nacer. En la mayoría de los lactantes extremadamente prematuros (<28 semanas de gestación), la lesión cerebral perinatal se asocia con la exposición a múltiples desencadenantes inflamatorios o por hipoxia-isquemia y varios agravantes postnatales, (es decir, estrés oxidativo, sepsis, ventilación mecánica, inestabilidad hemodinámica, etc.)¹⁵⁴. Estos eventos adversos postnatales desempeñan un papel fundamental en la etiología de las lesiones difusas de la materia blanca y gris que subyace a un espectro de déficits de conectividad en los supervivientes de un parto extremadamente prematuro¹⁵⁴.

Las células predominantes responsables de la mielinización son los oligodendrocitos (OL). Los OL experimentan una maduración crítica del desarrollo durante el tercer trimestre del embarazo, lo que los vuelve particularmente vulnerables a los eventos adversos postnatales^{155,156}.

Un estudio que incluyó a 2.390 lactantes extremadamente prematuros, (<27 semanas de gestación), mostró que la exposición fetal a corioamnionitis histológica y clínica se asoció con un mayor riesgo de deterioro cognitivo a los 18-22 meses de edad corregida, en comparación con los lactantes no expuestos a corioamnionitis¹⁵⁷. Estos datos combinados sugieren que la liberación de citocinas inflamatorias en el curso de la infección intrauterina puede desempeñar un papel crucial en el desarrollo de la lesión cerebral en niños prematuros²⁰. La inflamación sistémica neonatal es un inductor conocido de respuestas inflamatorias cerebrales y se asocia con resultados adversos del neurodesarrollo⁷¹.

Otros estudios también relacionan la DBP y lesiones cerebrales tipo leucomalacia periventricular y lo atribuyen a las citoquinas pro inflamatorias^{20,158} provocando una mayor alteración de la perfusión cerebral¹⁵⁹.

En nuestro caso al encontrar una disminución de anillo y un aumento de la excavación, podríamos creer que los mecanismos fisiopatológicos inflamatorios actuarían de forma similar dañando a esta estructura.

Se cree que los procesos patológicos descritos podrían afectar las vías visuales posteriores y la corteza cerebral sin afectar a la vía visual anterior, por lo que es posible encontrar un nervio óptico y mácula de características normales en algunos pacientes. En el tercer trimestre las estructuras que rodean al disco óptico se han hecho más rígidas, y la adaptación al menor número de células ganglionares en el disco es poco probable¹⁶⁰. Sin embargo, si existiera lesión retrogeniculada, se podría asociar una degeneración transináptica retrograda al dañarse las neuronas postgeniculadas. En este caso, se podría encontrar una variedad de anomalías del nervio óptico que incluyen atrofia óptica, hipoplasia del nervio óptico y papilas pseudoglaucomatosas^{45,70,75}. La exposición a múltiples agresiones se asocia con un enorme aumento del riesgo y la gravedad de las anomalías de la sustancia blanca y consecuentemente del nervio óptico¹⁶¹⁻¹⁶³.

Además, hay que recordar que los medicamentos que se administran a los prematuros, como los corticosteroides, tienen efectos adversos conocidos en el SNC, y pueden comprometer el desarrollo neurológico. Esta administración se asocia con un deterioro del neurodesarrollo a largo plazo¹⁶⁴.

También tenemos que tener presente que la edad gestacional y la vulnerabilidad de los niños extremos prematuros es mayor, contribuyendo a tener más posibilidades de daño en el nervio óptico. En nuestro estudio encontramos que los niños menores de 28 semanas que en su evolución presentaron una lesión cerebral grave, presentaban disminución de anillo y aumento de la excavación. Sin embargo, el subgrupo de niños mayores de 28 semanas, y que también presentaron lesiones cerebrales graves, no presentaron tal diferencia en los parámetros del nervio óptico. Este hallazgo nos hace pensar en la influencia que tiene el grado de prematuridad en esta patología.

La etiología de la variación del nervio óptico en pacientes prematuros es compleja y multifactorial. En este apartado, nos centramos principalmente en los eventos adversos postnatales que causan directamente algún grado de lesión cerebral y que potencialmente se combinan con desencadenantes adicionales alrededor del momento del nacimiento. La consecuencia es que vemos que estos niños presentan menor anillo neuroretiniano y mayor excavación papilar, como manifestación oftalmológica del daño en el SNC.

3. *Discusión sobre la simetría interocular en prematuros*

3.1. *Simetría macular*

Asrani⁸⁶ fue el primer autor en abordar la simetría macular en el glaucoma, donde el adelgazamiento macular resulta del daño a la capa de células ganglionares. Esta observación ha resultado útil para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma^{88,165-168}.

La simetría macular en niños sanos se ha discutido en la literatura^{93,94,96,117,169-171}. Sin embargo, no pudimos encontrar estudios sobre niños prematuros en PUBMED ((("Nacimiento prematuro" [Malla]) Y "Macula Lutea" [Malla]) Y simetría).

Estudios anteriores sobre simetría en niños sanos informan sus resultados como una diferencia relativa entre ojos. Huynh⁹⁶ presentó los valores de asimetría interocular

macular para percentiles 2.5 a 97.5 (-31 a $31 \mu\text{m}$). Dave ¹⁷⁰ informaron percentiles 5,0 y 95,0 (-9 a $21 \mu\text{m}$), al igual que Altemir ⁹⁴ ($-17,6$ a $23,2 \mu\text{m}$). A diferencia de otros autores, proporcionamos resultados sobre la diferencia absoluta en el grosor macular entre los ojos, ajustada por EE. En nuestro estudio, el percentil 95 fue de $46,2 \mu\text{m}$ para el mínimo foveal y $31,3 \mu\text{m}$ para A1. Dado que los valores de asimetría interocular macular por encima del percentil 95 no pueden justificarse por la prematuridad, se requiere un estudio más profundo.

La mayor asimetría se encontró en los valores maculares centrales (A1 y mínimo foveal), debido a una mayor variabilidad en la distribución de estos valores en función de la edad gestacional. La simetría fue mayor para los anillos interior y exterior porque los datos estaban menos sujetos a variabilidad. Encontramos tres áreas con asimetría.

Usamos la diferencia absoluta de equivalente esférico para controlar el efecto de este sobre la asimetría macular. Encontramos que en el grupo con una diferencia de más de 0.5 D , había más asimetría solo en A3, A5 y A7. Correspondiendo A3 y A7 a la zona temporal de la mácula y A5 corresponde al área del haz papilomacular.

En el análisis de regresión para todas las áreas, solo A3 permaneció significativo. En este área, observamos un cambio en la diferencia absoluta en SE de $2.55 \mu\text{m} / \text{D}$. Sin embargo, es de destacar que ninguno de nuestros pacientes tuvo más de 3 D de diferencia absoluta (anisometropía).

Las observaciones presentadas anteriormente nos permiten inferir que los niños prematuros tienen una simetría macular muy alta. Por tanto, en la práctica clínica, cuando se encuentra asimetría macular en esta población de estudio en particular, sería necesario buscar otras causas que justifiquen el hallazgo.

3.2. Simetría en parámetros anatómicos de nervio óptico

Existen estudios previos que evalúan los rangos de normalidad de los parámetros del nervio óptico, pero hasta lo que conocemos, éste es el primer estudio que proporciona los valores de referencia para los parámetros de simetría del disco óptico en población de niños prematuros. Encontramos que el grado de simetría fue media en la mayoría de valores, siendo los valores en general más asimétricos que en los estudios reportados para niños sanos.

En cuanto a la simetría interocular, en nuestro estudio la correlación más alta fue la encontrada en el volumen de la copa con una diferencia media 0,05 mm³, el área de disco con una media de 0,27 mm², el diámetro horizontal con 0,1 mm, y el área de copa con 0,29 mm². Por otro lado, el parámetro con mayor asimetría fue la ratio C/D horizontal con 0,12, seguido del área del anillo con 0,34 mm² y el diámetro vertical 0,14 mm.

Huyn ¹⁷². encontró que las diferencias interoculares medias fueron $\leq 0,02$ mm para el diámetro del disco óptico y el diámetro de la excavación, y $\leq 0,04$ mm² para el área del disco óptico, el área de la excavación y el área del anillo¹⁷². En comparación con su estudio, nosotros encontramos mayor grado de asimetría en todos los valores. En su caso, de este autor el cociente C/D fue el parámetro más simétrico, con diferencias mínimas interoculares, de manera que en el 95% de los niños, la asimetría era menor a 0,25 ¹⁷². Altemir encontró también que el parámetro más simétrico fue el cociente C/D ¹⁷³ a diferencia de nuestro estudio que fue el volumen de la copa. Larsson y col encontraron diferencias interoculares mayores en los cocientes C/D y anillo/disco y las diferencias menores en las áreas de disco y de anillo en su estudio realizado con HRT¹⁷⁴, resultados similares a los nuestros . Kiziloglu estudió la simetría interocular de los parámetros del disco óptico en niños turcos con la OCT iVue 100 SD-OCT, encontrando una correlación interocular de más de 0.75 para todos los parámetros, aunque no establecen límites de normalidad¹⁷⁵. Nosotros encontramos unos coeficientes menores en la mayoría de parámetros. El CCI del cociente C/D fue de 0.52. Altemir y col sugieren establecer la diferencia interocular del cociente C/D en 0,25 como patológico, lo que refleja los amplios grados de simetría que encontraron en las proporciones de este cociente¹⁷³. Al igual que ella, nosotros encontramos un valor de P95 para este cociente de 0.25. Pawar definió este límite en 0,22¹⁷⁶ y Al-Haddad en 0,20¹⁷⁷. En el estudio Blue Mountains realizado en población adulta, se concluyó que un 24% de los paciente con glaucoma tenía una asimetría interocular $\geq 0,2$ en este cociente comparado con un 6% de los pacientes sanos¹⁷⁸.

Hay pocos estudios que evalúen la posible influencia de factores modificadores en la simetría interocular de los parámetros del disco óptico. Al-Haddad¹⁷⁷, no encontró correlación entre la asimetría de los parámetros de la papila y la edad o el sexo. Al igual que este autor, no encontramos correlación con la diferencia interocular de EE.

Si bien sabemos que el nervio óptico es distinto en prematuros comparado con niños a término, esta diferencia podría contribuir al grado de asimetría encontrado en este estudio. Si bien no hemos encontrado que la asimetría tenga relación con la edad gestacional y el peso al nacer, el hecho de tener una variante morfológica del nervio óptico en la población de prematuros confiere resultados más asimétricos.

4. Limitaciones del estudio

- La exclusión de niños en función de la mala calidad de imagen de la OCT está determinada por la necesidad de colaboración de los pacientes. Los pacientes con más alteraciones del neurodesarrollo pueden tener este perfil de paciente menos colaborador. Es por eso que nos preguntamos si hemos podido infrarrepresentar en la muestra a estos niños que van ser precisamente los que presentan lesiones cerebrales y también secundariamente mayor alteración del nervio óptico.
- En este estudio no se midió la longitud axial (LA). Sin embargo, previos estudios ya han concluido que la LA tiene una influencia mínima en el grosor macular y el nervio óptico ^{179,180}. Nosotros decidimos utilizar el EE esférico considerando que este parámetro posee características más completas, ya que en él influye la longitud axial y la curvatura corneal a la hora de corregir formas de medición. Otros autores reportaron que las correlaciones con la LA son inversas ya que la LA aumenta cuanto más negativo es el EE ^{115,133,135}.

5. Fortalezas del estudio

- Nuestro estudio cuenta con una muestra de prematuros muy alta, incluidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. Muy pocos estudios en la literatura cuentan con esta muestra.
- Existen muy pocos estudios de parámetros anatómicos maculares y de nervio óptico realizados con OCT en esta población.
- No existen datos sobre simetría macular ni de nervio óptico medidas con OCT para población de niños prematuros.
- No existen trabajos que relacionen los eventos adversos postnatales, potenciales agresores del SNC, con los parámetros de nervio óptico y su influencia en estas mediciones.

- Este estudio fue realizado utilizando las recomendaciones estadísticas para órganos pares utilizando el ojo como unidad de análisis, por lo que la potencia estadística está corregida

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En comparación con los niños nacidos a término, los niños nacidos prematuros presentan una remodelación del perfil macular. Esto implica mayor grosor central con disminución de la depresión foveal, disminución del anillo interno y aumento del grosor del anillo externo, que persiste hasta la edad escolar.
2. Entre niños prematuros observamos mayor grosor macular en la zona central (A1 y mínimo foveal) a menor edad gestacional, sin cambios en el anillo interno y externo.
3. Existen diferencias anatómicas en la cabeza del nervio óptico. Los niños pretérmino presentan mayor volumen del anillo, en comparación con los niños a término. También, podemos decir que el disco óptico presenta una forma ovoidea vertical tanto en prematuros como en niños a término.
4. Los niños prematuros afectados por sepsis tuvieron un área y un volumen de anillo neuroretiniano disminuidos.
5. Los prematuros que tuvieron cirugía neonatal presentaron un anillo neuroretiniano disminuido.
6. Los afectados por enterocolitis necrotizante presentaron una disminución del anillo neuroretiniano y una copa aumentada.
7. Los prematuros que presentaron DBP y shock con necesidad de drogas vasoactivas presentaron aumento del tamaño de la copa.
8. La lesión cerebral grave se acompaña de un aumento de la copa a costa de una disminución del anillo neuroretiniano.
9. La mácula de los niños prematuros tiene una simetría muy alta, sobre todo en el anillo externo e interno, presentando mayor variabilidad en la zona central.
10. Los niños pretérmino presentan una mayor asimetría en las ratios C/D y en el volumen del anillo. El grado de asimetría es mayor que en estudios realizados en niños a término, y no encontramos correlación con la edad gestacional ni el peso al nacer.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Haugen OH, Nepstad L, Standal OA, Elgen I, Markestad T. Visual function in 6 to 7 year-old children born extremely preterm: a population-based study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2012;90(5):422-427. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02020.x
2. Zeltser LM, Leibel RL. Roles of the placenta in fetal brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):15667-15668. doi:10.1073/pnas.1112239108
3. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):305-314. doi:10.1016/j.clp.2017.01.003
4. Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(1):74-80.
5. Gursoy H, Bilgec MD, Erol N, Basmak H, Colak E. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016;36(4):591-600. doi:10.1007/s10792-016-0176-9
6. Yanni SE, Wang J, Chan M, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(7):961-966. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301612
7. Park K-A, Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye Lond Engl*. 2015;29(12):1594-1602. doi:10.1038/eye.2015.166
8. Vinekar A, Avadhani K, Sivakumar M, et al. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5183-5188. doi:10.1167/iovs.10-7155
9. Villegas VM, Capó H, Cavuoto K, McKeown CA, Berrocal AM. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):508-512.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.017
10. Hammer DX, Iftimia NV, Ferguson RD, et al. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):2061-2070. doi:10.1167/iovs.07-1228
11. do Lago A, Matieli L, Gomes M. Stratus optical coherence tomography findings in patients with retinopathy of prematurity. *Arq Bras oftalmol*. 2007;70(1):19-21.
12. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa*. 2012;32(2):330-339. doi:10.1097/IAE.0b013e318219e685

13. Åkerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(6):799-803. doi:10.1136/bjo.2010.184747

14. Tariq YM, Burlutsky G, Mitchell P. Macular parameters and prematurity: A spectral domain coherence tomography study. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;16(4):382-385. doi:10.1016/j.jaapos.2012.03.002

15. Dubis AM, Subramaniam CD, Godara P, Carroll J, Costakos DM. Subclinical macular findings in infants screened for retinopathy of prematurity with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1665-1671. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.028

16. Åkerblom H, Holmström G, Larsson E. The rim area of the optic nerve head, assessed with Heidelberg retina tomography, is smaller in prematurely born children than in children born at term. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018;96(7):699-704. doi:10.1111/aos.13785

17. Jacobson L, Hellström A, Flodmark O. Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1997;115(10):1263-1269. doi:10.1001/archophth.1997.01100160433007

18. Tong AY, El-Dairi M, Maldonado RS, et al. Evaluation of optic nerve development in preterm and term infants using handheld spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1818-1826. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.020

19. Incidence of and Risk Factors for Neonatal Morbidity After Active Perinatal Care: Extremely Preterm Infants Study in Sweden (EXPRESS). *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x

20. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):194-202. doi:10.1016/s0002-9378(98)70272-8

21. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2012;250(6):915-923. doi:10.1007/s00417-011-1648-2

22. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2010;67(4):394-400. doi:10.1203/PDR.0b013e3181d01a36

23. Muñoz-Gallego A, De la Cruz J, Rodríguez-Salgado M, et al. Assessment of macular ganglion cell complex using optical coherence tomography: Impact of a paediatric reference database in clinical practice. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2019;47(4):490-497. doi:10.1111/ceo.13418

24. K.L. MOORE , T.V. PERSAUD. *EMBRIOLOGIA CLINICA (7ª ED.)*. 7th ed. S.A. ELSEVIER ESPAÑA; 2006.

25. José Ramón Mérida, José Francisco Rodríguez, Juan Jiménez. DESARROLLO, ANATOMÍA, VASCULARIZACIÓN, FISIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DEL NERVIÓ ÓPTICO. In: *Neuropatías Ópticas Diagnostico y Tratamiento*. 2002nd ed. Sociedad Española de Oftalmología.
26. Nishina S, Kohsaka S, Yamaguchi Y, et al. PAX6 expression in the developing human eye. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(6):723-727. doi:10.1136/bjo.83.6.723
27. O'Rahilly R, Müller F. *Human Embryology and Teratology*. 2nd ed. Wiley-Liss; 1996.
28. Génis Gálvez JM. *Biología Del Desarrollo*. Espaxs; 1970.
29. Pittack C, Grunwald GB, Reh TA. Fibroblast growth factors are necessary for neural retina but not pigmented epithelium differentiation in chick embryos. *Dev Camb Engl*. 1997;124(4):805-816.
30. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(6):799-821. doi:10.1016/s1350-9462(01)00012-x
31. Garey LJ. Development of visual system - comparison of monkey and man. *Acta Morphol Hung*. 1983;31(1-3):27-37.
32. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res*. 1986;26(6):847-855. doi:10.1016/0042-6989(86)90143-4
33. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984;91(6):603-612. doi:10.1016/s0161-6420(84)34247-6
34. Noval S, Freedman SF, Asrani S, El-Dairi MA. Incidence of fovea plana in normal children. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;18(5):471-475. doi:10.1016/j.jaapos.2014.07.157
35. Springer AD. New role for the primate fovea: a retinal excavation determines photoreceptor deployment and shape. *Vis Neurosci*. 1999;16(4):629-636. doi:10.1017/s0952523899164034
36. Zhang J, Rubin RM, Rao NA. *Anatomy and Embryology of the Optic Nerve*. Tasman W, Jaeger EA (eds.); 2000.
37. Clavert A. [Study of the formation and the normal and pathological evolution of the eye neural primordium (author's transl)]. *Arch Anat Histol Embryol Norm Exp*. 1978;61:89-142.
38. Storm RL, PeBenito R. Bilateral optic nerve aplasia associated with hydranencephaly. *Ann Ophthalmol*. 1984;16(10):988-992.
39. Pisaturo C, Dolci A, Pessagno A, Padua GL, Dassio DA, De Negri M. [Aplasia and hypoplasia of the optic nerve. Comparison of 2 cases]. *Minerva Pediatr*. 1996;48(10):465-469.

40. Rhodes RH. *Ocular Anatomy, Embryology and Teratology*. Jakobiec JA (ed.). Harper & Row; 1982.
41. Sturrock RR. A light and electron microscopic study of proliferation and maturation of fibrous astrocytes in the optic nerve of the human embryo. *J Anat.* 1975;119(Pt 2):223-234.
42. Sturrock RR. Fluorescent granular perithelial cells in the meninges and optic nerve of the human embryo. *Anat Anz.* 1988;166(1-5):323-329.
43. Tripathi RC, Chalam KV, Cibis GW et al. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. Weingeist TA, Lie-segang TJ, Grand MG (eds.). The Foundation of the American Academy of Ophthalmology;; 2000.
44. Cabañas F., Pellicer A. Lesion cerebral en el niño prematuro. In: *Protocolos de Neonatología*. 2da ed. ; 2008:243.
45. Chhablani PP, Kekunnaya R. Neuro-ophthalmic manifestations of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(10):992-995. doi:10.4103/0301-4738.145990
46. S R, C K, T C, et al. Growth of the Human Optic Disk and Nerve During Gestation, Childhood, and Early Adulthood. *American journal of ophthalmology.* doi:10.1016/s0002-9394(14)73476-2
47. S H, F Z, H H, Im O-V. Optic Disc Morphology in Premature Infants. *The British journal of ophthalmology.* doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302066
48. Park H-J, Hampp C, Demer JL. Longitudinal study of optic cup progression in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011;48(3):151-156. doi:10.3928/01913913-20100719-06
49. Zhu M, Madigan MC, van Driel D, et al. The human hyaloid system: cell death and vascular regression. *Exp Eye Res.* 2000;70(6):767-776. doi:10.1006/exer.2000.0844
50. Orgül S, Cioffi GA. Embryology, anatomy, and histology of the optic nerve vasculature. *J Glaucoma.* 1996;5(4):285-294.
51. Smith AM, Czyz CN. Neuroanatomy, Cranial Nerve 2 (Optic). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed February 21, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507907/>
52. Di Somma A, Andaluz N, Gogela SL, et al. Surgical Freedom Evaluation During Optic Nerve Decompression: Laboratory Investigation. *World Neurosurg.* 2017;101:227-235. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.117
53. Rao A, Kaza H, Padhy D, Das G, Sarangi S. Anatomical Characterization of an Optic Disc Notch Using SD-OCT in Glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(7-8):878-885. doi:10.1080/08820538.2018.1540709
54. R. BEHRMAN y V. VAUGHAN. *Nelson, Tratado de Pediatría. 17va Edición*. Editorial Elsevier; 2004.

55. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
56. Brodsky M. *Pediatric Neuro-Ophthalmology The Apparently Blind Infant.* 2nd ed. Springer; 2010.
57. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens: I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 2018;192:xxviii. doi:10.1016/j.ajo.2018.05.024
58. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol.* 2009;24(2):77-81. doi:10.1080/08820530902800314
59. Heidary F, Gharebaghi R. Outcomes of Retinopathy of Prematurity. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J.* 2016;5(4):112-114.
60. José Luis Olea. Anatomía de la mácula. In: *Patología y Cirugía de La Mácula.* Ponencias de la SEO. Sociedad Española de Oftalmología; 2010:28-30.
61. E Jarrín, L Jaumandreu, M Leal, C Márquez, FJ Muñoz Negrete, G Rebolleda, D Ruiz, Casas. Correlación anatomía-OCT de retina, papila y capa de fibras nerviosas. Artefactos. In: *Tomografía de Coherencia Óptica LXXXVII Ponencia Oficial de La Sociedad Española de Oftalmología.* ociedad Española de Oftalmología; 2011:39-46.
62. Ecsedy M, Szamosi A, Karkó C, et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11):5207-5211. doi:10.1167/iops.06-1199
63. Diaz-Araya C, Provis JM. Evidence of photoreceptor migration during early foveal development: a quantitative analysis of human fetal retinae. *Vis Neurosci.* 1992;8(6):505-514. doi:10.1017/s0952523800005605
64. Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, et al. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2315-2325. doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.028
65. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa.* 2012;32(2):330-339. doi:10.1097/IAE.0b013e318219e685
66. Yanni SE, Wang J, Chan M, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(7):961-966. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301612
67. Vajzovic L, Hendrickson AE, O'Connell RV, et al. Maturation of the human fovea: correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(5):779-789.e2. doi:10.1016/j.ajo.2012.05.004

68. Molnar AEC, Rosén RM, Nilsson M, Larsson EKB, Holmström GE, Hellgren KM. CENTRAL MACULAR THICKNESS IN 6.5-YEAR-OLD CHILDREN BORN EXTREMELY PRETERM IS STRONGLY ASSOCIATED WITH GESTATIONAL AGE EVEN WHEN ADJUSTED FOR RISK FACTORS. *Retina Phila Pa*. 2017;37(12):2281-2288. doi:10.1097/IAE.0000000000001469
69. Brodsky MC, Fray KJ, Glasier CM. Perinatal cortical and subcortical visual loss: mechanisms of injury and associated ophthalmologic signs. *Ophthalmology*. 2002;109(1):85-94. doi:10.1016/s0161-6420(01)00849-1
70. L J, A H, O F. Large Cups in Normal-Sized Optic Discs: A Variant of Optic Nerve Hypoplasia in Children With Periventricular Leukomalacia. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. doi:10.1001/archophth.1997.01100160433007
71. Malaeb S, Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *J Child Neurol*. 2009;24(9):1119-1126. doi:10.1177/0883073809338066
72. Flodmark O, Jan JE, Wong PK. Computed tomography of the brains of children with cortical visual impairment. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32(7):611-620.
73. Schwartz ES L, Barkovich AJ. Brain and spine injuries in infancy and childhood. In: *Pediatric Neuroimaging. 5th Ed*. Barkovich AJ, Raybaud C, editors. ippincott Williams and Wilkins; 2000:243.
74. W.B. Saunders. *Neurology of the Newborn Volpe J. 3rd Ed*.
75. Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(1):1-13. doi:10.1016/s0039-6257(00)00134-x
76. Jain A, Aggarwal R, Jeeva Sankar M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2010;77(10):1137-1142. doi:10.1007/s12098-010-0175-1
77. Tam EWY, Widjaja E, Blaser SI, Macgregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122(3):507-512. doi:10.1542/peds.2007-2002
78. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122(1):65-74. doi:10.1542/peds.2007-2822
79. Francisco J. Muñoz Negrete; Gema Rebolleda; Manuel Diaz Llopis. *Tomografía de Coherencia Óptica*. Sociedad Española de Oftalmología.
80. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181. doi:10.1126/science.1957169

81. Altemir I, Pueyo V, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Oros D. Reproducibility of optical coherence tomography measurements in children. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):171-176.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.06.012
82. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, et al. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013;91(1):e56-63. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02562.x
83. Alicia Muñoz Gallego. Estudio de tomografía de coherencia óptica ocular en niños sanos: nervio óptico, mácula y capa de células ganglionares. Published online 2020.
84. Mallipatna A, Vinekar A, Jayadev C, et al. The use of handheld spectral domain optical coherence tomography in pediatric ophthalmology practice: Our experience of 975 infants and children. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(7):586-593. doi:10.4103/0301-4738.167108
85. Malmqvist L, Bursztyn L, Costello F, et al. The Optic Disc Drusen Studies Consortium Recommendations for Diagnosis of Optic Disc Drusen Using Optical Coherence Tomography. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2018;38(3):299-307. doi:10.1097/WNO.0000000000000585
86. Asrani S, Rosdahl JA, Allingham RR. Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011;129(9):1205-1211. doi:10.1001/archophthalmol.2011.242
87. Fernández-Vigo JI, De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Fernández-Vigo C, et al. Anterior Chamber Angle and Trabecular Meshwork Measurements Made by Fourier-domain Optical Coherence Tomography in Healthy White Children. *J Glaucoma*. 2017;26(9):810-815. doi:10.1097/IJG.0000000000000724
88. Budenz DL. Symmetry between the right and left eyes of the normal retinal nerve fiber layer measured with optical coherence tomography (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:252-275.
89. Hong SW, Lee SB, Jee D, Ahn MD. Interocular retinal nerve fiber layer thickness difference in normal adults. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116313. doi:10.1371/journal.pone.0116313
90. Jee D, Hong SW, Jung YH, Ahn MD. Interocular retinal nerve fiber layer thickness symmetry value in normal young adults. *J Glaucoma*. 2014;23(8):e125-131. doi:10.1097/IJG.0000000000000032
91. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Cirrus OCT Normative Database Study Group. Interocular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with the Cirrus HD-OCT in healthy eyes. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(3):514-521.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.09.015
92. Molnar A, Holmström G, Larsson E. Macular thickness assessed with spectral domain OCT in a population-based study of children: normative data, repeatability and reproducibility and

comparison with time domain OCT. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(5):470-475. doi:10.1111/aos.12695

93. Al-Haddad C, Antonios R, Tamim H, Nouredin B. Interocular symmetry in retinal and optic nerve parameters in children as measured by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):502-506. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304345

94. Altemir I, Oros D, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1238-1243.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.07.021

95. A M-G, J D la C, M R-S, et al. Assessment of Macular Ganglion Cell Complex Using Optical Coherence Tomography: Impact of a Paediatric Reference Database in Clinical Practice. *Clinical & experimental ophthalmology*. doi:10.1111/ceo.13418

96. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Mitchell P. Symmetry of optical coherence tomography retinal measurements in young children. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):518-520. doi:10.1016/j.ajo.2006.09.050

97. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1994;112(5):644-649. doi:10.1001/archopht.1994.01090170088028

98. Li H, Healey PR, Tariq YM, Teber E, Mitchell P. Symmetry of optic nerve head parameters measured by the heidelberg retina tomograph 3 in healthy eyes: the Blue Mountains Eye study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):518-523.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.09.019

99. Topcon Advanced Biomedical Imaging Laboratory, Oakland, NJ USA. Improved OCT Layer Measurement Repeatability Using Topcon's Advanced Boundary Segmentation (TABSTM) Algorithm [Internet].

100. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1985;103(12):1796-1806.

101. E Gutiérrez, E Mencía. 3D OCT (Topcon). In: *Tomografía de Coherencia Óptica LXXXVII Ponencia Oficial de La Sociedad Española de Oftalmología 2011*. Sociedad Española de Oftalmología; 2011:100-105.

102. Mintz HR, Waisbourd M, Kessner R, Stolovitch C, Dotan G, Neudorfer M. Macular Thickness Following Strabismus Surgery as Determined by Optical Coherence Tomography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53(1):11-15. doi:10.3928/01913913-20160113-07

103. Chen S, Liu K, Dong N, Xiao L, Jin E, Ren X. [Macular thickness in unilateral amblyopia as measured by optical coherence tomography: a meta analysis]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol*. 2014;50(7):504-510.

104. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):19-26. doi:10.1016/s0002-9378(97)70432-0
105. Lago A do, Matieli L, Gomes M, et al. Stratus optical coherence tomography findings in patients with retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(1):19-21. doi:10.1590/s0004-27492007000100004
106. Recchia FM, Recchia CC. Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa.* 2007;27(9):1221-1226. doi:10.1097/IAE.0b013e318068de2e
107. Hammer DX, Iftimia NV, Ferguson RD, et al. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(5):2061-2070. doi:10.1167/iovs.07-1228
108. Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):799-803. doi:10.1136/bjo.2010.184747
109. Vajzovic L, Hendrickson AE, O'Connell RV, et al. Maturation of the human fovea: correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(5):779-789.e2. doi:10.1016/j.ajo.2012.05.004
110. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa.* 2012;32(2):330-339. doi:10.1097/IAE.0b013e318219e685
111. Gursoy H, Bilgec MD, Erol N, Basmak H, Colak E. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol.* 2016;36(4):591-600. doi:10.1007/s10792-016-0176-9
112. Fieß A, Janz J, Schuster AK, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1433-1442. doi:10.1007/s00417-017-3662-5
113. Molnar AEC, Rosén RM, Nilsson M, Larsson EKB, Holmström GE, Hellgren KM. CENTRAL MACULAR THICKNESS IN 6.5-YEAR-OLD CHILDREN BORN EXTREMELY PRETERM IS STRONGLY ASSOCIATED WITH GESTATIONAL AGE EVEN WHEN ADJUSTED FOR RISK FACTORS. *Retina Phila Pa.* 2017;37(12):2281-2288. doi:10.1097/IAE.0000000000001469
114. Balasubramanian S, Beckmann J, Mehta H, et al. Relationship between Retinal Thickness Profiles and Visual Outcomes in Young Adults Born Extremely Preterm: The EPICure@19 Study. *Ophthalmology.* 2019;126(1):107-112. doi:10.1016/j.optha.2018.07.030
115. Al-Haddad C, Barikian A, Jaroudi M, Massoud V, Tamim H, Nouredin B. Spectral domain optical coherence tomography in children: normative data and biometric correlations. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:53. doi:10.1186/1471-2415-14-53

116. Temmerman M, Lawn JE. Stillbirths count, but it is now time to count them all. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10158):1602-1604. doi:10.1016/S0140-6736(18)32342-0
117. Gursoy H, Bilgec MD, Erol N, Basmak H, Colak E. The macular findings on spectral-domain optical coherence tomography in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol*. 2016;36(4):591-600. doi:10.1007/s10792-016-0176-9
118. Villegas VM, Capó H, Cavuoto K, McKeown CA, Berrocal AM. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):508-512.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.017
119. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina Phila Pa*. 2012;32(2):330-339. doi:10.1097/IAE.0b013e318219e685
120. Bowl W, Stieger K, Bokun M, et al. OCT-Based Macular Structure-Function Correlation in Dependence on Birth Weight and Gestational Age-the Giessen Long-Term ROP Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT235-241. doi:10.1167/iovs.15-18843
121. Tariq YM, Burlutsky G, Mitchell P. Macular parameters and prematurity: A spectral domain coherence tomography study. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;16(4):382-385. doi:10.1016/j.jaapos.2012.03.002
122. Patel A, Purohit R, Lee H, et al. Optic Nerve Head Development in Healthy Infants and Children Using Handheld Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2147-2157. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.057
123. Al-Haddad CE, Sebaaly MG, Tutunji RN, et al. Optic Nerve Measurement on MRI in the Pediatric Population: Normative Values and Correlations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(2):369-374. doi:10.3174/ajnr.A5456
124. Pang Y, Trachimowicz R, Castells DD, Goodfellow GW, Maino DM. Optic nerve heads in pediatric African Americans using retinal tomography. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2009;86(12):1346-1351. doi:10.1097/OPX.0b013e3181be0712
125. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1994;112(8):1068-1076. doi:10.1001/archopht.1994.01090200074026
126. Chi T, Ritch R, Stickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh FY. Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1989;107(6):836-839. doi:10.1001/archopht.1989.01070010858029
127. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1990;108(1):51-57. doi:10.1001/archopht.1990.01070030057028

128. Schwartz JT, Reuling FH, Garrison RJ. Acquired cupping of the optic nerve head in normotensive eyes. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(4):216-222. doi:10.1136/bjo.59.4.216
129. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(4):497-504. doi:10.1016/s0002-9394(14)74271-0
130. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(7):1151-1158.
131. Snyder D. THE NORMAL OPTIC DISC. OPHTHALMOSCOPIC AND PHOTOGRAPHIC STUDIES. *Am J Ophthalmol*. 1964;58:958-964.
132. Turk A, Ceylan OM, Arici C, et al. Evaluation of the nerve fiber layer and macula in the eyes of healthy children using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):552-559.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.026
133. Tariq YM, Samarawickrama C, Pai A, Burlutsky G, Mitchell P. Impact of ethnicity on the correlation of retinal parameters with axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):4977-4982. doi:10.1167/iovs.10-5226
134. Kang M-T, Li S-M, Li H, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness and its association with refractive error in Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44(8):701-709. doi:10.1111/ceo.12764
135. Gurağaç FB, Totan Y, Güler E, Tenlik A, Ertuğrul İG. Normative Spectral Domain Optical Coherence Tomography Data in Healthy Turkish Children. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(2):216-222. doi:10.3109/08820538.2015.1053625
136. Eriksson U, Holmström G, Alm A, Larsson E. A population-based study of macular thickness in full-term children assessed with Stratus OCT: normative data and repeatability. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2009;87(7):741-745. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01357.x
137. Leung MMP, Huang RYC, Lam AKC. Retinal nerve fiber layer thickness in normal Hong Kong chinese children measured with optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2010;19(2):95-99. doi:10.1097/IJG.0b013e3181a98cfa
138. Åkerblom H, Holmström G, Larsson E. The rim area of the optic nerve head, assessed with Heidelberg retina tomography, is smaller in prematurely born children than in children born at term. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018;96(7):699-704. doi:10.1111/aos.13785
139. Heidelberg Engineering. Manual de instrucciones uso de Spectralis Heidelberg. <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/us/en/products/spectralis/glaucoma-module/downloads/#downloads>
140. Mh W, Al H, A N, A H. Birth Weight Deviation and Early Postnatal Growth Are Related to Optic Nerve Morphology at School Age in Children Born Preterm. *Pediatric research*. doi:10.1203/PDR.0b013e3181ca9f43

141. Hellström A, Hård AL, Chen Y, Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(6):1184-1192.
142. De Silva DJ, Cocker KD, Lau G, Clay ST, Fielder AR, Moseley MJ. Optic disk size and optic disk-to-fovea distance in preterm and full-term infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(11):4683-4686. doi:10.1167/iovs.06-0152
143. Alshaarawi S, Shatriah I, Zunaina E, Wan Hitam WH. Assessment of the optic nerve head parameters using Heidelberg retinal tomography III in preterm children. *PloS One.* 2014;9(2):e88056. doi:10.1371/journal.pone.0088056
144. Kim J, Choi DY, Park K-A, Oh SY. Cup-to-disc and arteriole-to-venule ratios in preterm birth. *Eye Lond Engl.* 2015;29(9):1167-1172. doi:10.1038/eye.2015.99
145. Fledelius H. Optic disc cupping and prematurity. Large cups as a possible low birth weight sequel. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1978;56(4):563-573. doi:10.1111/j.1755-3768.1978.tb01369.x
146. Kuruvilla SE, Simkin S, Welch S, Dai S. Comparison of optic disk features in preterm and term infants. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2018;22(5):376-380.e2. doi:10.1016/j.jaapos.2018.04.008
147. Ruberto G, Angeli R, Tinelli C, Bianchi PE, Milano G. Morphologic and functional analysis of the optic nerve in premature and term children with OCT, HRT, and pVEP: a 10-year resurvey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2367-2375. doi:10.1167/iovs.13-13647
148. Hellström A, Hård AL, Svensson E, Niklasson A. Ocular fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Eye Lond Engl.* 2000;14 (Pt 3A):324-329. doi:10.1038/eye.2000.81
149. Ruberto G, Salati R, Milano G, et al. Changes in the optic disc excavation of children affected by cerebral visual impairment: a tomographic analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):484-488. doi:10.1167/iovs.05-0529
150. Dolman CL, McCormick AQ, Drance SM. Aging of the optic nerve. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1980;98(11):2053-2058. doi:10.1001/archophth.1980.01020040905024
151. Raffa LH, Dahlgren J, Hellström A, Andersson Grönlund M. Ocular morphology and visual function in relation to general growth in moderate-to-late preterm school-aged children. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016;94(7):712-720. doi:10.1111/aos.13085
152. Samarawickrama C, Huynh SC, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Birth weight and optic nerve head parameters. *Ophthalmology.* 2009;116(6):1112-1118. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.061
153. Pueyo V, González I, Altemir I, et al. Microstructural changes in the retina related to prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(4):797-802. doi:10.1016/j.ajo.2014.12.015

154. Ophelders DRMG, Gussenhoven R, Klein L, et al. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key. *Cells*. 2020;9(8). doi:10.3390/cells9081871
155. van Tilborg E, de Theije CGM, van Hal M, et al. Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia*. 2018;66(2):221-238. doi:10.1002/glia.23256
156. Segovia KN, McClure M, Moravec M, et al. Arrested oligodendrocyte lineage maturation in chronic perinatal white matter injury. *Ann Neurol*. 2008;63(4):520-530. doi:10.1002/ana.21359
157. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr*. 2014;168(2):137-147. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4248
158. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(5):1433-1440. doi:10.1016/s0002-9378(96)70585-9
159. Cerisola A, Baltar F, Ferrán C, Turcatti E. [Mechanisms of brain injury of the premature baby]. *Medicina (Mex)*. 2019;79 Suppl 3:10-14.
160. Hellström A. Optic nerve morphology may reveal adverse events during prenatal and perinatal life--digital image analysis. *Surv Ophthalmol*. 1999;44 Suppl 1:S63-73.
161. Korzeniewski SJ, Romero R, Cortez J, et al. A "multi-hit" model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events. *J Perinat Med*. 2014;42(6):731-743. doi:10.1515/jpm-2014-0250
162. Leviton A, Fichorova RN, O'Shea TM, et al. Two-hit model of brain damage in the very preterm newborn: small for gestational age and postnatal systemic inflammation. *Pediatr Res*. 2013;73(3):362-370. doi:10.1038/pr.2012.188
163. Barnett ML, Tusor N, Ball G, et al. Exploring the multiple-hit hypothesis of preterm white matter damage using diffusion MRI. *NeuroImage Clin*. 2018;17:596-606. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.017
164. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98(3):217-224. doi:10.1159/000286210
165. Dalgliesh JD, Tariq YM, Burlutsky G, Mitchell P. Symmetry of retinal parameters measured by spectral-domain OCT in normal young adults. *J Glaucoma*. 2015;24(1):20-24. doi:10.1097/IJG.0b013e318287ac2f
166. Lin P-W, Chang H-W, Lai I-C, Tsai J-C, Poon Y-C. Intraocular retinal thickness asymmetry in early stage of primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(8):1342-1351. doi:10.18240/ijo.2018.08.15

167. Lee S-Y, Jeoung JW, Park KH, Kim DM. Macular ganglion cell imaging study: interocular symmetry of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in normal healthy eyes. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):315-323.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.10.032
168. Sullivan-Mee M, Ruegg CC, Pensyl D, Halverson K, Qualls C. Diagnostic precision of retinal nerve fiber layer and macular thickness asymmetry parameters for identifying early primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):567-577.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.04.037
169. Rosén R, Sjöstrand J, Nilsson M, Hellgren K. A methodological approach for evaluation of foveal immaturity after extremely preterm birth. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 2015;35(4):433-441. doi:10.1111/opo.12221
170. Dave P, Jethani J, Shah J. Asymmetry of Retinal Nerve Fiber Layer and Posterior Pole Asymmetry Analysis Parameters of Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Children. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(4):443-448. doi:10.3109/08820538.2015.1119857
171. Zhou M, Lu B, Zhao J, Wang Q, Zhang P, Sun X. Interocular Symmetry of Macular Ganglion Cell Complex Thickness in Young Chinese Subjects. *PloS One*. 2016;11(7):e0159583. doi:10.1371/journal.pone.0159583
172. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Mitchell P. Symmetry of optical coherence tomography retinal measurements in young children. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):518-520. doi:10.1016/j.ajo.2006.09.050
173. Altemir I, Oros D, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1238-1243.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.07.021
174. Larsson E, Nuija E, Alm A. The optic nerve head assessed with HRT in 5-16-year-old normal children: normal values, repeatability and interocular difference. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2011;89(8):755-758. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01818.x
175. Yabas Kiziloglu O, Toygar O, Toygar B, Hacimustafaoglu AM. Optic Nerve Head Parameters Measured with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Healthy Turkish Children: Normal Values, Repeatability, and Interocular Symmetry. *Neuro-Ophthalmol Aeolus Press*. 2018;42(2):83-89. doi:10.1080/01658107.2017.1349806
176. Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Interocular symmetry of retinal nerve fiber layer and optic nerve head parameters measured by Cirrus high-definition optical coherence tomography in a normal pediatric population. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(10):955-962. doi:10.4103/ijo.IJO_71_17
177. Al-Haddad C, Antonios R, Tamim H, Nouredin B. Interocular symmetry in retinal and optic nerve parameters in children as measured by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(4):502-506. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304345
178. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(5):849-857.

179. El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB, Freedman SF. Optical coherence tomography in the eyes of normal children. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2009;127(1):50-58. doi:10.1001/archophthalmol.2008.553
180. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Mitchell P. Distribution of macular thickness by optical coherence tomography: findings from a population-based study of 6-year-old children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2351-2357. doi:10.1167/iovs.05-1396

ANEXOS



Nº CEIC: 16/088

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión celebrada el día 30/03/2016, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

CARACTERÍSTICAS DE LA PAPILA ÓPTICA EN PACIENTES PREMATUROS MEDIDAS CON OCTOPCON

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 5 de Abril del 2016,

Firmado: Dra. María Ugalde Diez
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.



Nº CEIC: 26/2026

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS DE LA PAPILA ÓPTICA EN PACIENTES PREMATUROS MEDIDAS CON OCTOPCON

DR. MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:

1. En la reunión ordinaria celebrada el día 30/03/2026, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BFC (CPMP/ICH/135/95)
3. La composición del CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:

| | | |
|-----------------------|---|--|
| PRESIDENTE | Dra. M ^l del Puy Gayado Goff | Farmacéutica Adjunta de Farmacia Hospitalaria |
| VICEPRESIDENTA | Dra. Concha Jimenez López-Guarch | Médico Cardiología |
| SECRETARIA | Dra. María Ugalde Diez | Dra. en Ciencias Biológicas |
| VOCALES: | Dr M ^l Luis Albedro de la Haza | Licenciada Derecho |
| | Dra. M ^l de las Mercedes Catalán Gómez | Médico Medicina Intensiva |
| | Dra. Eva M ^l Cruzado Gil | Médico Oncología |
| | Dr. Rafael Delgado Vazquez | Jefe de Sección de Microbiología Molecular |
| | Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez | Médico Nefrología |
| | Dra. María del Pilar Martínez Sánchez | Médico Hematología |
| | Sr. Francisco Javier Mazaecas Gómez | Asesor Administrativo Endoscopia |
| | Dr. Cesar Miquel Lorenzo | Médico de Familia de Atención Primaria |
| | Dra. Teresa Yolanda Novilla Ostolaza | Médico Radiología |
| | Dra. Gloria Orejón de Luna | Pediatra de Atención Primaria |
| | Dr. Mentserrat Piles Pérez | Diplomado Universitario en Enfermería |
| | Dr. Santiago Ponce Ali | Médico Oncología |
| | Sra. Yolanda del Ray Granada | Diplomado Universitario en Enfermería |
| | Dra. María del Carmen Rasco Martínez | Médico Oncología |
| | Sra. Yohana Rodríguez Ori | Médico Anatomía Patológica |
| | Dr. Roberto Rodríguez Jimenez | Médico Ginecología |
| | Dra. Belén Ruiz Antoran | Farmacóloga Clínica (Clínica Puerta de Hierro) |
| | Dra. Raquel Sigüín Gómez | Farmacología Atención Primaria |
| | Dr. Rosa M ^l Vega Viana | Plataforma de Ensayos Clínicos SCReH |
| | Dr. Alberto Villarajo Galende | Médico Neurología |
| | Sra. M ^l Pilar Hernandez Suarez | Diplomado Universitario en Enfermería |

Que en el caso de que se evolucione algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,